



Miguel João Oliveira Araújo

Licenciado em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

Análise de Risco para melhoria contínua da qualidade na produção de medicamentos estéreis

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Mestrado Integrado em Engenharia Química e Bioquímica

Orientadora: Dr.^a Ana Margarida Vilares Cepêda,
Laboratórios Atral S.A.

Co-orientador: Professor Doutor Mário Eusébio,
FCT NOVA

Júri:

Presidente do Júri: Rui Manuel Freitas Oliveira, Professor
associado com Agregação, Departamento de Química,
FCT NOVA

Arguente: Doutora Ana Mafalda Pratas Quinto, CEO e co-
fundadora, QPLab.

Vogal: Dr.^a Ana Margarida Vilares Cepêda, Atral S.A

Junho, 2021



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Miguel João Oliveira Araújo

Licenciado em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

**Análise de Risco para melhoria
contínua da qualidade na produção de
medicamentos estéreis**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Mestrado Integrado em Engenharia Química e Bioquímica

Orientadora: Dr.^a Ana Margarida Vilares Cepêda,
Laboratórios Atral S.A.

Co-orientador: Professor Doutor Mário Eusébio,
FCT NOVA

Júri:

Presidente do Júri: Rui Manuel Freitas Oliveira, Professor
associado com Agregação, Departamento de Química,
FCT NOVA

Arguente: Doutora Ana Mafalda Pratas Quinto, CEO e co-
fundadora, QPLab.

Vogal: Dr.^a Ana Margarida Vilares Cepêda, Atral S.A.

Junho, 2021

Esta dissertação está escrita sob as regras do novo acordo ortográfico.

Análise de Risco para melhoria contínua da qualidade na produção de medicamentos estéreis

Copyright © Miguel Araújo, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Quero agradecer à FCT-UNL e à empresa Laboratórios Atral, S.A cuja parceria possibilitou a oportunidade que me foi dada para a realização deste estágio. Agradeço também à empresa Laboratórios Atral, S.A. pela forma como me receberam e às pessoas que durante o meu estágio sempre se disponibilizaram a ajudar-me com qualquer dúvida.

Ao Professor Mário Eusébio, por todo apoio prestado e pela excelente disponibilidade para com os alunos. Agradeço também por todos os conhecimentos transmitidos e pela orientação objetiva que me foi dada desde Projeto I pelo Professor.

À minha orientadora da empresa Atral, S.A., Dr.^a Margarida Cepeda, pela sua dedicação e entusiasmo, por toda disponibilidade e orientação que me foi dada, apesar da agenda da empresa neste período atribulado. Agradeço também pelos conhecimentos que me foram transmitidos e que enriqueceram a minha experiência.

Ao Eng. Ricardo Grilo, por me ter também conferido esta oportunidade e por toda a disponibilidade que me foi sempre dada

Aos membros da Garantia da Qualidade que acompanharam mais de perto o meu estágio, agradeço por toda a experiência e apoio que me foi dado e também pela simpatia e boa disposição com que me receberam.

A todos os outros elementos da empresa Laboratórios Atral, S.A. que partilharam as suas experiências comigo e me ajudaram a compreender melhor o processo e operações envolvidas na produção de medicamentos, agradeço pela disponibilidade e por toda a ajuda que me deram.

Aos meus colegas de curso que me acompanharam no meu percurso académico e que sempre estiveram presentes mesmo nas alturas mais complicadas.

Por fim quero agradecer aos meus pais que sempre me apoiaram e suportaram em tudo durante o meu percurso académico. Agradeço por tudo e por me terem proporcionado esta oportunidade.

Resumo

Recentemente a procura de produtos penicilínicos tem vindo aumentar, desta forma, respondendo às necessidades do mercado, os Laboratórios Atral efetuaram uma nova expansão na Unidade de processo assético de pós para injetáveis. Esta nova unidade fabril necessita de ser validada, qualificada e devidamente monitorizada.

Os objetivos deste trabalho são definir e melhorar as estratégias de prevenção de perda de Qualidade do produto e a Validação do respetivo Processo de Fabrico da nova unidade de produção. Sendo esta uma unidade de processamento assético, um dos principais riscos a considerar é a contaminação microbiológica do produto. Consequentemente foi efetuada uma avaliação de risco à possibilidade de contaminação do produto e de alteração das características de qualidade do mesmo.

Foram identificados como os riscos mais elevados associados à contaminação microbiológica a limpeza e montagem de equipamentos em classe A e as entradas de material pelas antecâmaras de materiais. Foram aplicadas medidas de mitigação de risco, estas incluem ensaios de avaliação de esterilidade de superfícies e a realização da Validação de Processos de limpeza e desinfecção. Posteriormente procedeu-se a uma nova avaliação dos diversos riscos e conclui-se que a aplicação das medidas de mitigação de risco foi eficaz na redução da maioria dos riscos alvo de um nível de risco médio para um nível baixo.

Foi acompanhada também a validação do processo de fabrico que comprova a qualidade do produto segundo as especificações do mesmo, que é necessário para a sua introdução no mercado. Obtiveram-se resultados conformes para três lotes de validação de forma a validar o processo de fabrico cujas principais variáveis avaliadas foram o doseamento (massa unitária, composição e homogeneidade entre doses), esterilidade, entre outros. Estudou-se também a capacidade do processo na fase de enchimento (massa unitária) que indicou que o processo é capaz de produzir dentro dos limites especificados.

Palavras-chave: Indústria farmacêutica; Análise de risco; Validação; Qualificação; Processo Assético; Garantia de Qualidade.

Abstract

Recently the demand for penicillin products has been increasing, thus, and to attend to the market needs Laboratórios Atral made an expansion in the Penicilin Unit that is dedicated to the aseptic production of powders to injections. There is the need of validating, qualifying and properly monitoring this new industrial unit.

The goals of this thesis are to define and improve the product quality loss' prevention strategies and the Validation of the respective Manufacturing Process. Being this an Aseptic Processing Unit, one of the main risks to consider is the microbiological contamination of the product. Consequently, it was made a risk evaluation to the possibility of product's microbiological contamination and the risk of product's quality characteristics' alteration.

The cleaning and assemble of Class A equipment and the entry of material through the material antechambers were identified as the highest risks associated with microbiological contamination. Risk mitigation actions were applied, including surfaces sterility evaluation assays and the Validation of cleaning and disinfecting procedures. Later it was made a new risk evaluation and was concluded that the applying of these actions was effective on the reduction of most of the targeted risks from a medium to a low level.

The Manufacturing Process' Validation was followed, which evidences the product's quality according to product specifications which is one of the requirements to get authorization to release the product to the market. Acceptable results were obtained for three validation batches, being enough to validate the manufacturing process, in which the main evaluated variables were the dosing (unit mass, composition e doses homogeneity), the sterility, among others. The process capacity in the filling stage was also studied and indicated that the manufacturing process is capable of production between the specified limits.

Keywords: Pharmaceutical industry; Risk Analysis; Validation; Qualification; Aseptic Process; Quality Assurance.

Índice

1. Enquadramento e objetivos	1
1.1. Objetivos	2
2. Introdução	3
2.1. Regulamentação do Medicamento e Processo	3
2.2. Processo Assético de medicamentos estéreis	4
2.2.1. Área de Processo Assético (APA)	5
2.3. Qualificação e Validação	6
2.3.1. Plano Mestre de Validação (PMV)	7
2.3.2. Qualificação	9
2.3.3. Validação do Processo de Fabrico	11
2.4. Análise e Gestão de Risco	13
2.4.1. Aplicação de medidas de mitigação de risco	14
2.5. Métodos estatísticos	14
3. Metodologia	17
3.1. Análise de Risco - FMEA	17
3.1.1. Identificação dos modos de falha	17
3.1.2. Priorização de Risco	20
3.1.3. Revisão do risco	22
3.2. Verificação de Esterilidade da Montagem do Equipamento	22
3.2.1. Método de Amostragem	22
3.2.2. Pontos Críticos de amostragem	23
3.2.3. Tratamento de amostras	25
3.2.4. Definição dos Critérios de Aceitação	25
3.3. Verificação de Esterilidade das superfícies dos equipamentos para a classe A e classe B envolvente na fase do enchimento após respetivos processos de limpeza, desinfeção e/ou esterilização.	25
3.3.1. Método de Amostragem	26
3.3.2. Pontos Críticos de amostragem	26
3.3.3. Definição dos Critérios de Aceitação	28
3.4. Protocolo de Validação da Entrada de materiais na APA por Desinfeção	28
3.4.1. Método de Amostragem	28
3.4.2. Pontos Críticos de amostragem	29
3.4.3. Tratamento de amostras	30
3.4.4. Critérios de Aceitação	30
3.5. Validação do Processo de Fabrico	30
3.5.1. Teste VP1 (Homogeneidade de Mistura)	31
3.5.2. IPC – fase 1 (controlo estatístico do doseamento)	31
3.5.3. Teste VP2 – Massa média e uniformidade de massa	31
3.5.4. Teste VP2 – Doseamento e uniformidade de dosagem de SA	31

3.5.5.	IPC – fase 2 (controlo estatístico do processo de enchimento, estanquicidade)	32
3.5.6.	Teste VP3 – Avaliação final de qualidade do produto acabado	32
3.6.	Validação de Limpeza para o Equipamento que contacta diretamente com o produto	33
3.7.	Metodologia Estatística	35
3.7.1.	Normalidade	35
3.7.1.1.	Teste de <i>Kolmogorov-Smirnov</i>	35
3.7.2.	Análise de Variância.....	36
3.7.3.	Controlo Estatístico e Capacidade do processo	38
4.	Discussão de Resultados	41
4.1.	Análise de Risco.....	41
4.1.1.	FMEA para o estudo da possibilidade de contaminação microbiológica através da entrada de materiais na APA	41
4.1.2.	FMEA para o estudo do risco possibilidade de contaminação microbiológica por intervenção humana	45
4.1.3.	FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica das instalações.....	48
4.1.4.	FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica do produto ou contaminação cruzada devido a uma limpeza/desinfecção deficiente....	51
4.1.5.	FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica ou produto não conforme devido à operação e limpeza de equipamentos de produção	54
4.1.6.	FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação ou não conformidade das utilidades.....	60
4.1.7.	FMEA para o risco de contaminação ou não conformidade de produto devido a controlos e monitorização inadequados.	60
4.1.8.	FMEA para o estudo do risco de contaminação ou não conformidade de produto devido à utilização de métodos e processos inadequados.....	62
4.1.9.	FMEA para o estudo do risco de contaminação ou não conformidade de produto devido a uma avaliação de dados ou resposta inadequada.....	62
4.2.	Verificação de Esterilidade das superfícies dos equipamentos da zona do enchimento após limpeza.....	64
4.3.	Verificação de Esterilidade após a Montagem de Equipamento	64
4.4.	Validação da Entrada de materiais na APA por Desinfecção	65
4.5.	Qualificação de Performance – Enchimento	67
4.6.	Validação de Processo de Fabrico	72
4.6.1.	Teste VP1 –Teste de homogeneidade de mistura de SA	72
4.6.2.	Teste VP2 – Teste do processo de enchimento	74
4.6.3.	Teste VP3 – Avaliação de Qualidade final do produto acabado.....	78
4.7.	Limites para a Validação de limpeza dos principais equipamentos de produção	80
5.	Conclusões e propostas de trabalho futuro	81
5.1.	Trabalho futuro	83
	Referências	85
	Anexos.....	88

Índice de Figuras

Figura 1.1 Esquematização das diferentes Unidades fabris e respetivos setores de produção. .	1
Figura 2.1 Esquema das diferentes fases e etapas da Validação de um processo com as respetivas atividades e especificações.	7
Figura 2.2 Gráfico com representação das regras que determinam a existência de causas especiais de variação numa carta de controlo.	16
Figura 3.1 Esquematização das metodologias utilizadas.	17
Figura 3.2 Fluxograma do Processo de Fabrico.	18
Figura 3.3 Diagrama de Ishikawa/ Causa-efeito do processo.	19
Figura 3.4 Esquematização do tubo contendo a zaragatoa estéril.	23
Figura 3.5 Representação da técnica de amostragem com zaragatoa.	23
Figura 3.6 Representação dos critérios de aceitação da amostragem com zaragatoas.	25
Figura 3.7 Esquematização dos pontos de amostragem para os diferentes tipos de recipientes.	29
Figura 4.1 Resultados da identificação de microrganismos nas amostras antes do processo de desinfecção.	66
Figura 4.2 Histograma de extremos e quartis para as amostras para o estudo das rodas doseadoras.	25
Figura 4.3 Gráfico representativo da aproximação da distribuição amostral a uma distribuição Normal.	68
Figura 4.4 Histograma de frequências dos testes de controlo de massas da QP comparado com a curva de Distribuição Normal.	69
Figura 4.5 Carta de Controlo para a média das massas das amostras da QP.	70
Figura 4.6 Carta de controlo para o desvio padrão das amostras da QP.	71
Figura 4.7 Carta de controlo para a amplitude das amostras da QP.	71
Figura 4.8 Carta de Pré-Controlo da Média das amostras do teste VP1.	73
Figura 4.9 Carta de Pré-controlo do teste da massa média do VP2.	75
Anexos	
Figura B1 Gráfico de aproximação à Distribuição Normal para o estudo da roda durante as afinações do equipamento.	90
Figura B2 Independência de resíduos para as diferentes rodas de doseamento durante as afinações.	92
Figura B3 Independência de resíduos para as diferentes posições de enchimento da roda A durante as afinações.	92
Figura B4 Independência de resíduos para as diferentes posições de enchimento da roda B durante as afinações.	93
Figura B5 Homogeneidade da variância de resíduos para as diferentes rodas doseadoras durante as afinações.	93
Figura C1 Gráfico de distribuição Normal para as amostras da roda doseadoras B, tempo 1...96	
Figura C2 Gráfico de distribuição Normal para as amostras da roda doseadoras B, tempo 2...96	
Figura C3 Gráfico de distribuição Normal para as amostras da roda doseadoras B, tempo 3...96	
Figura C4 Gráfico de distribuição Normal para as amostras da roda doseadoras B, tempo 4...97	
Figura C5 Gráfico de distribuição Normal para as amostras da roda doseadoras B, tempo 5...97	
Figura C6 Gráfico de distribuição Normal para as amostras da roda doseadoras B, tempo 1...97	
Figura C7 Gráfico de distribuição Normal para as amostras da roda doseadoras B, tempo 2...98	
Figura C8 Gráfico de distribuição Normal para as amostras da roda doseadoras B, tempo 3...98	
Figura C9 Gráfico de distribuição Normal para as amostras da roda doseadoras B, tempo 4...98	
Figura C10 Gráfico de distribuição Normal para as amostras da roda doseadoras B, tempo 5...99	
Figura C11 Gráfico de aproximação à Distribuição Normal para as amostras das pesagens para QP.	102
Figura C12 Independência de resíduos para a roda A nos testes para QP.	102
Figura C13 Independência de resíduos para a roda B nos testes para QP.	102
Figura C14 Resíduos em função dos valores previstos para os testes para QP.	103
Figura D1 Gráfico de aproximação à distribuição Normal para as amostras da avaliação de homogeneidade de mistura do VPF.	104

Figura D2 Gráfico de aproximação à distribuição Normal para os resíduos das amostras da avaliação de homogeneidade de mistura do VPF..	105
Figura D3 Independência de resíduos para as amostras da avaliação de homogeneidade de mistura do VPF.....	105
Figura D4 Resíduos em função dos valores previstos para o teste VP1..	105
Figura E1 Gráfico de aproximação de Distribuição Normal para o teste de uniformidade de massa do VP2.....	106
Figura E2 Gráfico de aproximação de Distribuição Normal para os resíduos do teste de uniformidade de massa do VP2.....	107
Figura E3 Independência de resíduos para as amostras do teste de uniformidade de massas do VP2.....	107
Figura E4 Resíduos em função dos valores esperados para o teste de uniformidade de massa do VP2.....	108
Figura F1 Aproximação à Distribuição Normal para as amostras de uniformidade de doseamento de SA do VP2.....	109
Figura F2 Aproximação à Distribuição Normal para os resíduos das amostras de uniformidade de doseamento de SA do VP2.....	110
Figura F3 Independência de resíduos das amostras de uniformidade de doseamento de SA do VP2.....	111
Figura F4 Resíduos das amostras em função dos valores previstos para o teste de uniformidade de doseamento de SA do VP2.....	111
Figura G1 Máquina de enchimento assético de pós Macofar.....	112
Figura G2 Reservatório de mistura com funil e válvula.....	112
Figura G3 Roda doseadora da máquina de enchimento.....	113
Figura G4 Pistões dos orifícios das rodas doseadoras.....	113
Figura G5 Pistões dos orifícios das rodas doseadoras.....	113
Figura G6 Depósito paralelepípedo do pó	113
Figura G7 Depósito superior cilíndrico do pó com hélice rotativa.....	113
Figura G8 Roda-pó (depósito cilíndrico com hélice rotativa que é montado sob a roda doseadora.....	114
Figura G9 Depósito do pó exterior onde é feita a ligação assética máquina de enchimento-reservatório de mistura.....	114
Figura G10 Funil adaptador entre o reservatório de mistura e o 1º depósito da máquina de enchimento.....	114
Figura G11 Cesto das rolhas estéreis.....	114
Figura G12 Depósito das rolhas estéreis.....	115
Figura G13 Calhas das rolhas estéreis.....	115
Figura G14 Rebordo interno dos orifícios das rodas doseadoras.....	115
Figura G15 Superfície lateral interna do cilindro de mistura junto à base, incluindo a junção.....	115
Figura G16 Superfície lateral interna junto à base do depósito superior do pó, superfície da hélice rotativa.....	115
Figura G17 Superfície interna da calha do sistema de rolhagem juntos aos rebordos.....	116

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 Esquematização dos diversos setores de produção e diversidade de produtos...**Erro! Marcador não definido.**

Tabela 2.1 Exemplos de operações de processo e classes mínimas para a esterilidade do ambiente.	5
Tabela 2.2 Limites para o número máximo de partículas por m ³ para as diferentes classes de áreas estéreis segundo as GMP e equivalência às classes ISO.....	6
Tabela 2.3 Limites recomendados para a monitorização microbiológica de áreas estéreis durante operação.	6
Tabela 2.4 Limites para os parâmetros de monitorização das respectivas utilidades para qualificação.....	9
Tabela 2.5 Regras para identificação de causas especiais na construção de cartas de controlo.	15
Tabela 3.1 Escada de nível de Severidade.	20
Tabela 3.2 Escala de nível de Ocorrência	20
Tabela 3.3 Escala de nível de Detecção	21
Tabela 3.4 Escala de nível de Risco.....	22
Tabela 3.5 Pontos de amostragem para a verificação de esterilidade da montagem para a linha 1 da UP.....	24
Tabela 3.6 Pontos de amostragem para a verificação de esterilidade da montagem para a linha 2 da UP.....	24
Tabela 3.7 Pontos de amostragem para a verificação de esterilidade da montagem para a linha da UC.	24
Tabela 3.8 Pontos de amostragem selecionados para a verificação de esterilidade na Linha 1 da UP.....	26
Tabela 3.9 Pontos de amostragem selecionados para a verificação de esterilidade na Linha 2 da UP.....	Erro! Marcador não definido.
Tabela 3.10 Limites recomendados para a contaminação microbiológica para o método de monitorização selecionado e respetiva classe.....	30
Tabela 4.1 FMEA para o estudo da possibilidade de contaminação microbiológica através da entrada de materiais na APA.	43
Tabela 4.2 FMEA para o estudo da possibilidade de contaminação microbiológica através da entrada de materiais na APA após aplicação de medidas..	44
Tabela 4.3 FMEA para o estudo da possibilidade de contaminação microbiológica por intervenção humana.....	45
Tabela 4.4 FMEA para o estudo da possibilidade de contaminação microbiológica por intervenção humana após aplicação de medidas.	47
Tabela 4.5 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica das instalações.....	50
Tabela 4.6 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação cruzada entre produtos devido a uma limpeza/desinfecção deficiente.	51
Tabela 4.7 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica do produto devido a uma limpeza/desinfecção deficiente.	53
Tabela 4.8 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de produto não conforme devido à operação de equipamentos.....	55
Tabela 4.9 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica devido à operação e limpeza de equipamentos.....	55
Tabela 4.10 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação ou não conformidade de produto devido à operação e limpeza de equipamentos após aplicação de medidas.	59
Tabela 4.11 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação ou não conformidade das utilidades.....	60
Tabela 4.12 FMEA para o estudo do risco de contaminação ou não conformidade de produto devido a existência de controlos e monitorização inadequados.....	61
Tabela 4.13 FMEA para o estudo do risco de contaminação ou não conformidade de produto devido à utilização de métodos e processos inadequados.....	62

Tabela 4.14 FMEA para o estudo do risco de contaminação ou não conformidade de produto devido a uma avaliação de dados ou resposta inadequada.....	63
Tabela 4.15 Resultados e critérios de aceitação para o ensaio de esterilidade de superfícies após limpeza.....	64
Tabela 4.16 Resultados do teste de promoção de crescimento ao meio nutritivo dos tubos de amostra com zaragatoas estéreis.....	64
Tabela 4.17 Resultados microbiológicos e critérios de aceitação para o ensaio de esterilidade de superfícies após montagem.....	65
Tabela 4.18 Resultados e critérios de aceitação da monitorização microbiológica de superfícies antes e depois do processo de desinfeção utilizando placas de contacto na linha 1 da UP.....	65
Tabela 4.19 Resultados e critérios de aceitação da monitorização microbiológica de superfícies antes e depois do processo de desinfeção utilizando placas de contacto no setor da UC.....	66
Tabela 4.20 Estatística D para as amostras correspondentes ao estudo das variâncias das rodas doseadoras.....	67
Tabela 4.21 Tabela ANOVA para estudo das rodas doseadoras a dois fatores.....	68
Tabela 4.22 Estatística D para a distribuição de resíduos das amostras do estudo da roda doseadora.....	68
Tabela 4.23 Cálculo da estatística D para os diferentes conjuntos de amostras da QP.....	69
Tabela 4.24 Tabela ANOVA para a análise de variância de 1 fatores a vários níveis para as amostras da QP.....	69
Tabela 4.25 Estatística D para a distribuição de resíduos das amostras da QP.....	69
Tabela 4.26 Limites de controlo revistos calculados para construção das cartas da média e desvio padrão.....	70
Tabela 4.27 Limites de controlo revistos calculados para construção das cartas da média e amplitude.....	70
Tabela 4.28 Estimativa dos parâmetros de controlo da capacidade do processo para as amostras da QP.....	72
Tabela 4.29 Resultados dos ensaios de doseamento de SA (%) para avaliação da homogeneidade de mistura.....	72
Tabela 4.30 Estatística D para a distribuição das amostras do VP1.....	72
Tabela 4.31 Tabela ANOVA para o teste de homogeneidade de mistura VP1.....	73
Tabela 4.32 Valor da estatística D para a distribuição de resíduos do teste VP1.....	73
Tabela 4.33 Limites de controlos para construção das cartas da média e desvio padrão para o teste VP1.....	74
Tabela 4.34 Estimativa dos parâmetros indicativos da capacidade de doseamento do teste VP1 para o 1º lote de validação.....	74
Tabela 4.35 Resultados do teste da Massa média e Uniformidade de Doseamento do VP2....	74
Tabela 4.36 Estatística D para a distribuição das médias das amostras dos testes de controlo de massas do VP2.....	75
Tabela 4.37 Tabela ANOVA para o estudo das médias amostrais a um fator (lote de validação).....	75
Tabela 4.38 Estatística D para a distribuição de resíduos das amostras do controlo de massas do VP2.....	75
Tabela 4.39 Estimativas de parâmetros indicativos da capacidade de processo para o teste da massa média do VP2.....	76
Tabela 4.40 Comparação dos parâmetros estimados por diferentes metodologias para o teste de massa média do VP2.....	76
Tabela 4.41 Resultados para a uniformidade de dosagem de SA do VP2, por uniformidade de conteúdo, para o 1º lote de validação.....	76
Tabela 4.42 Estatística D para a distribuição das amostras do teste de uniformidade de doseamento do VP2 para o 1º lote de validação.....	77
Tabela 4.43 Tabela ANOVA com um fator das amostras de doseamento de SA do VP2.....	77
Tabela 4.44 Estatística D para a distribuição dos resíduos das amostras do teste de doseamento de SA do VP2.....	77
Tabela 4.45 Limites de controlo para construção de cartas da média e do desvio padrão para as amostras de uniformidade de doseamento do VP2.....	77
Tabela 4.46 Estimativa dos parâmetros indicativos da capacidade do processo para o doseamento de SA do VP2.....	78
Tabela 4.47 Critérios de aceitação para os parâmetros controlados no IPC2.....	78

Tabela 4.48 Características do PA avaliadas no VP3 para os 3 lotes de validação e respetivos critérios de aceitação.	78
Tabela 4.49 Valores para as áreas SCEP e LRS.	78
Tabela 4.50 Valores de LA para os equipamentos a amostrar na avaliação de resíduos de agentes de limpeza e de SA da validação de limpeza.	80
Tabela 5.1 Resumo da avaliação de risco: modos de falha com nível de risco médio/elevado na análise antes e depois da aplicação de CAPA.	81
Tabela 5.2 Resultados da Validação de Processo de Fabrico e respetivas variáveis controladas.	83
Anexos	
Tabela B1 Cálculo da Estatística D para as massas doseadas no estudo roda durante as afinações.	89
Tabela B2 Tabela para construção da ANOVA para as massas doseadas no estudo roda durante as afinações.	90
Tabela B3 Cálculo da Estatística D para os resíduos das massas doseadas no estudo roda durante as afinações.	91
Tabela C1 Cálculo da Estatística D para as massas doseadas para QP da roda B.	94
Tabela C2 Cálculo da Estatística D para as massas doseadas para QP da roda A.	95
Tabela C3 Tabela para construção da ANOVA para as massas doseadas para a QP.	99
Tabela C4 Cálculo da Estatística D para os resíduos das massas doseadas para QP.	100
Tabela D1 Cálculo da Estatística D para a avaliação de homogeneidade de mistura do VPF.	103
Tabela D2 Tabela para construção de ANOVA para os dados da avaliação de homogeneidade de mistura.	104
Tabela D3 Cálculo da Estatística D para a avaliação de resíduos da homogeneidade de mistura do VPF.	104
Tabela E1 Cálculo da Estatística D para o controlo da uniformidade de massas do VP2.	106
Tabela E2 Tabela para construção da ANOVA do controlo de médias do VP2.	106
Tabela E3 Cálculo da Estatística D para os resíduos do controlo de médias do VP2.	107
Tabela F1 Cálculo da estatística D para as amostras de uniformidade de doseamento da SA do VP2.	108
Tabela F2 Tabela para construção da ANOVA das amostras de uniformidade de doseamento de SA do VP2.	109
Tabela F3 Cálculo da estatística D para os resíduos das amostras de uniformidade de doseamento da SA do VP2.	109

Lista de siglas, acrónimos e abreviaturas

Setores, Departamentos e Qualidade

APA	Área de Processamento Assético
FLP	Formas Líquidas e Pastosas
FSO	Formas Sólidas Orais
GQ	Garantia de Qualidade
INJ	Injetáveis
UC	Unidade de Cefalosporinas
UG	Unidade Geral de medicamentos
UP	Unidade de Penicilinas

Entidades/Documents Reguladores/Métodos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
cGMP	<i>Current Good Manufacturing Practices</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
PMDA	<i>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</i>
QRM	<i>Quality Risk Management</i>
SGQ	Sistema de Gestão de Qualidade

Análise de Risco

CAPA	Corrective Action Preventive Action
FMEA	Failure Mode and Effect Analysis
FMECA	Failure Mode, Effects and Criticality Analysis
FTA	Fault Tree Analysis
HACCP	Hazardous Analysis and Critical Control Point
RPN	Risk Priority Number

Processo e Validação

FAT	Factory Acceptance Test
HEPA	High Efficiency Particulate Arrestance
IT	Instrução Técnica
QD	Qualificação de Design
QI	Qualificação de Instalação
QO	Qualificação de Operação
QP	Qualificação de Performance
PA	Produto Acabado
PMV	Plano Mestre de Validação
SA	Substância Ativa
SAT	Site Acceptance Test
ufc	Unidades formadoras de colónias (unidade de medição)
URS	User Requirements Specifications
VL	Validação de Limpeza
VPF	Validação de Processo de Fabrico
VP1	Teste 1 da Validação de Processo de Fabrico
VP2	Teste 2 da Validação de Processo de Fabrico
VP3	Teste 3 da Validação de Processo de Fabrico

1. Enquadramento e objetivos

A empresa Laboratórios Atral foi fundada em 1947, em Lisboa e foi pioneira na produção de antibióticos em Portugal. Em 1965, após a aprovação das Instalações fabris pela FDA e devido à necessidade de fabricar as próprias matérias-primas foi criado o grupo Atral-Cipan. O grupo Atral-Cipan nesse ano inicia a produção autónoma de 3 fármacos [1].

Atualmente os Laboratórios Atral foram adquiridos pelo grupo Medifarma, com origem no Perú, o que separou os Laboratórios Atral e CIPAN em duas empresas independentes. Um dos seus principais segmentos de mercado continua a ser a produção de antibióticos, no entanto existe também produção destinada a outras áreas terapêuticas, medicamentos de uso veterinário e suplementos alimentares. Os produtos farmacêuticos produzidos nos Laboratórios Atral são exportados para 5 continentes [1,2].

De forma a minimizar o risco de contaminação cruzada entre produtos, a produção está dividida em três unidades fabris segregadas, sendo estas: Unidade de Penicilinas; Unidade de Cefalosporinas e Unidade Geral (Figura 1.1). Cada uma destas unidades é composta por diversos setores de produção também estes segregados. Uma lista dos tipos de medicamentos produzidos em cada setor é apresentada na Tabela 1.1.

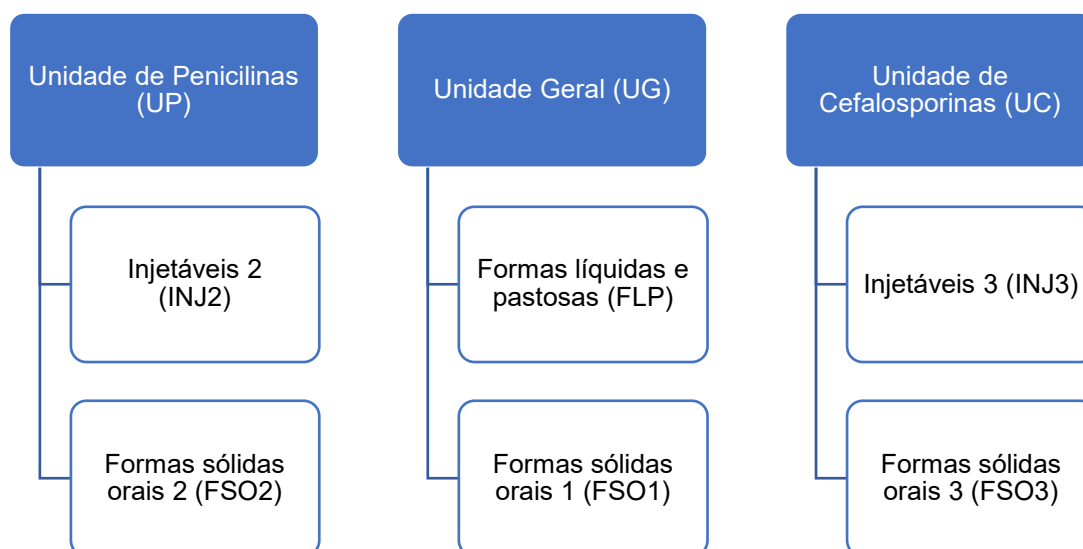


Figura 1.1 Esquematização das diferentes Unidades fabris e respetivos setores de produção.

Tabela 1.1 Esquematização dos diversos setores de produção e diversidade de formas farmacêuticas.

Unidade fabril	UG		UP		UC	
Setor	FLP	FSO1	INJ2	FSO2	INJ3	FSO3
Formas farmacêuticas	Creme; Gotas; Nebulizador; Supositório; Xarope.	Cápsula; Comprimido; Saqueta.	Enchimento assético de pós.	Cápsula; Comprimido; Saqueta; Suspensão.	Enchi- mento assético de pós.	Cápsula; Comprimido; Suspensão oral.

1.1. Objetivos

Esta dissertação visa elaborar uma estratégia de prevenção de contaminação microbiológica de um Processo Assético utilizando uma abordagem de Gestão de Risco de Qualidade. Pretende-se ainda executar a validação do processo de um fármaco nas instalações previamente qualificadas, para que posteriormente se possa produzir para o mercado. Para estes fins foram definidos os seguintes objetivos:

- Descrição das etapas de Validação de um processo segundo os princípios da regulamentação farmacêutica europeia descritos nas GMP, *ICH guidelines* e Farmacopeias e ainda definir os procedimentos adequados nas operações envolvidas no processo.
- Elaboração de uma Análise de Risco descrevendo a estratégia de controlo de risco de uma contaminação microbiológica ou da não conformidade das especificações do produto em estudo utilizando uma abordagem de Gestão de Risco de Qualidade.
- Elaboração e aplicação de medidas preventivas/corretivas com o intuito de estabelecer um controlo maior no processo e minimizar o risco de contaminação microbiológica do produto.
- Verificação do controlo dos parâmetros de processo utilizando ferramentas de análise de variância, estudo de capacidade de processo e a verificação da conformidade do produto com as especificações do mesmo.

Para este último objetivo serão acompanhados os testes iniciais que precederam a Qualificação de Performance da Máquina de Enchimento Assético relativos ao enchimento (massa individual). Para a Validação de Processo de Fabrico serão acompanhados também os testes de homogeneidade de mistura, avaliação de processo de enchimento e avaliação final de qualidade de produto acabado, que verificam se o processo é eficaz e consistente na produção do produto em estudo dentro das especificações pré-definidas.

2. Introdução

Todas as indústrias têm a necessidade de controlar e garantir a qualidade dos produtos produzidos conforme as respetivas especificações (URS: *User Requirement Specification*). Esta necessidade tem uma importância acrescida na Indústria Farmacêutica, devido ao impacto direto que os seus produtos têm na saúde dos consumidores, sejam medicamentos específicos para consumo humano ou animal. Consequentemente todo o processo desde os fornecedores à distribuição é inspecionado e não só a etapa de produção [3].

2.1. Regulamentação do Medicamento e Processo

Autoridades Nacionais e Internacionais

As entidades reguladoras são autoridades responsáveis pelo controlo e fiscalização da produção de medicamentos, que garantem que os produtos disponíveis à população, são seguros e de qualidade. Exemplos destas autoridades são a EMA (*European Medicines Agency*) [4, 5] na União Europeia, a FDA (*Food and Drug Administration*) nos Estados Unidos [6], a PMDA (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*) no Japão [7] e a INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos da Saúde, I.P.) em Portugal [8].

O ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) é um conselho internacional que reúne várias entidades reguladoras de diferentes países com o objetivo de definir *ICH guidelines* que visam harmonizar procedimentos e especificações na produção de fármacos mundialmente, de forma a garantir a segurança e alta qualidade dos produtos a um nível internacional [9].

Outra Organização Internacional com o objetivo de harmonização de processos e tecnologias utilizadas é a ISO (*International Standardization Organization*) que cria Standards (ISO), que se podem definir, como normas internacionais para uma produção de qualidade de um determinado produto e processo. [10]

Documentos Reguladores

Os documentos de harmonização ICH e ISO, as GMP ou cGMP e as Farmacopeias são as principais fontes de conhecimento da indústria farmacêutica. Este informam e/ou indicam diretivas relativas aos procedimentos de fabrico de medicamentos [19, 21].

As GMP (Good Manufacturing Practices) [11] para a União Europeia e as cGMP (*Current Manufacturing Practices*) [12] para os EUA, descrevem os requisitos mínimos para os quais as entidades produtoras devem mostrar conformidade nos seus processos de produção de medicamentos para uso humano ou veterinário [13], incluindo processos assépticos [14]. São incluídas nas GMP também orientações relativas à Validação e Qualificação do Processo e operações [15]. A EMA coordena inspeções em que verifica o cumprimento destas diretivas, o que promove a harmonização dos processos de fabrico de medicamento na União Europeia.

As Farmacopeias são utilizadas no controlo da qualidade dos produtos, pois estas definem os testes e descrição dos ensaios realizados aos medicamentos e matérias-primas assim como os critérios de aceitação dos mesmos. As farmacopeias mais relevantes são a Farmacopeia Europeia (EP), a Americana (USP) e a Britânica (BP). Para a realização dos testes de controlo e monitorização de parâmetros do produto, utilizaram-se os procedimentos de ensaio e cálculo de critérios de aceitação descritos na Farmacopeia Europeia.

Autorização de Introdução no mercado (AIM)

Para a comercialização de um medicamento é necessária a obtenção da AIM perante uma autoridade certificada [16]. O titular da AIM tem a responsabilidade de verificar que o produto é eficaz para a aplicação destinada, seguro e cumpre com as especificações do AIM [17]. Para tal é necessária cooperação de todas as entidades englobadas no processo (fornecedores, produção e distribuição). Num plano nacional, a autorização de introdução do medicamento no mercado tem de ser requerida à INFARMED. Para um plano internacional deve-se submeter o pedido de AIM às respetivas autoridades internacionais, na Europa por exemplo seria a EMA [18]. O AIM deve especificar a composição e fórmula detalhada do produto, as especificações da Farmacopeia relativas às matérias-primas e produto acabado e registo das operações e parâmetros do processo verificados [20].

2.2. Processo Assético de medicamentos estéreis

O processo assético requer uma monitorização mais rigorosa e uma importância acrescida Garantia da Qualidade. Os produtos que não podem ser esterilizados no fim do processo, devido à sensibilidade das matérias aos processos de esterilização, são produzidos a partir de matérias-primas estéreis e a esterilidade deve ser mantida ao longo do processo. Para tal é necessário primeiro validar o Processo Assético, isto é evidenciar que são mantidos os padrões de controlo microbiológico para o ambiente (ar), equipamento, produto e superfícies das salas classificadas como controladas (instalações). O conjunto destas salas/áreas denomina-se APA (Área de Processo Assético). É fundamental também neste tipo de processos a existência de análise e gestão de risco de possíveis contaminações que podem afetar a esterilidade de matérias-primas, produto, equipamento, operadores ou instalações [32, 33], assim como um registo de todas as operações e monitorizações verificadas [20, 22].

A Validação do Processo Assético é feita através do *Media-Fill* que é a simulação das operações do processo assético quotidianas e ocasionais como intervenções (incluindo em Classe A), montagens e trocas de turno. Esta simulação deve ser a mais aproximada à realidade quanto possível e todas as etapas críticas devem ser devidamente monitorizadas. No caso em estudo, a simulação de processo assético inclui os registos de: esterilização dos equipamentos, fardamento e materiais em autoclave, operação do túnel de esterilização/ despirogenação, as monitorizações microbiológicas realizadas às superfícies (placa de contacto), ar (placa de sedimentação e amostrador de ar) e fardamento, a monitorização de partículas viáveis e não viáveis no ar das instalações da APA, a monitorização dos diferenciais de pressão existentes na APA, o registo de consumo de materiais, os registos de limpeza e desinfeção de salas incluindo testemunhos químicos da eficácia da desinfeção, registo dos parâmetros verificados nas operações e equipamentos, registo de ocorrências, paragens e intervenções. Mais detalhes sobre os resultados da avaliação de esterilidade do Medial Fill constam no Anexo A.

A monitorização dos diferenciais de pressão é realizada em todas as salas da APA antes da entrada dos operadores e frequentemente durante o processo. A monitorização de partículas é feita com a utilização de contadores de partículas dispostos nas áreas da APA (partículas viáveis e não viáveis) e é realizada também durante a montagem das peças da máquina de enchimento. Esta monitorização é ainda realizada também com um amostrador de ar na área crítica do enchimento em que uma amostra de ar é recolhida para verificação das partículas viáveis.

A monitorização microbiológica de superfícies é realizada aos equipamentos de produção utilizando placas de contacto antes do início das operações. A monitorização microbiológica do ambiente/ar é realizada com a utilização de placas de sedimentação nas áreas críticas e adjacentes do processo, sendo estas a classe A da área de preparação e a classe B envolvente, e a classe A da área de enchimento e a classe B envolvente. A monitorização da temperatura e humidade é realizada com a utilização de sondas nas áreas críticas onde o produto é exposto (área de preparação e enchimento) e nas áreas envolventes.

2.2.1. Área de Processo Assético (APA)

Área de Processo Assético é uma zona definida para a produção de produtos estéreis em condições padrão de controlo microbiológico. Todas as áreas dentro da APA devem estar classificadas relativamente aos requisitos microbiológicos que cumprem. Estes são definidos por limites para a contaminação microbiológica ou de partículas verificada através da monitorização. Estes limites variam de classe para classe, sendo mais “exigentes” nas etapas críticas de produção, onde existe exposição de produto e o risco e impacto de contaminação são maiores (preparação e enchimento), e menos “exigentes” nas áreas menos críticas, onde não existe contacto com o produto, os materiais dessas áreas passam por processos de esterilização validados na passagem para áreas críticas e os operadores dessas áreas não contactam com os operadores das zonas críticas [13, 19, 22, 23, 26]. Estes limites podem ser consultados nas tabelas 2.2 e 2.3.

Na tabela 2.1 são apresentadas as classes correspondentes aos padrões mínimos de controlo microbiológico exigidos para diferentes etapas do processo de produção de medicamentos por esterilização terminal ou processamento assético [13].

Segundo os anexos 1 e 15 das GMP e a literatura [13, 15, 20, 21] alguns cuidados a ter nas APA incluem:

- formação e fardamento adequados;
- qualificação de operadores, equipamentos, utilidades, instalações e processo assético;
- Validação do processo e de limpeza de equipamentos e instalações;
- Análise de risco;
- Monitorização frequente e práticas de registo e documentação.

Tabela 2.1 Exemplos de operações de processo e classes mínimas para controlo microbiológico do ambiente.

Operação	Esterilização terminal		Processo Assético	
	Classe	Classe envolvente	Classe	Classe envolvente
Enchimento	C/A*	Não definido/ C*	A	B
Preparação	D/C*	Não definido.	A	B
Preparação de soluções que são posteriormente filtradas/ esterilizadas	Não definido.	Não definido.	C	Não definido.
Esterilização do produto	D/C	Não definido.	Não aplicável.	Não aplicável.
Manuseamento de equipamento após lavagem	D	Não definido.	D	
Manuseamento de MP ou componentes estéreis	Não definido.	Não definido.	A	B

**Quando justificado devido ao processo de enchimento ou preparação representarem um risco maior para a contaminação microbiológica. Dentro das principais causas estão a suscetibilidade e condições nutritivas das matérias, o processo de enchimento ser lento ou haver um maior nível de exposição do produto como o uso de recipientes com bocais largos ou um tempo longo entre o enchimento e a esterilização do produto.*

Tabela 2.2 Limites para o número máximo de partículas por m³ para as diferentes classes de áreas estéreis segundo as GMP e equivalência às classes ISO.

Número máximo de partículas permitidas por m ³ e de diâmetro igual ou superior aos diâmetros de referência					Classe ISO	
	Em repouso		Em operação		Em repouso	Em operação
Classe\diâmetro	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm		
A	3520	20	3520	20	5	5
B	3520	29	352000	2900	5	7
C	352000	2900	3520000	29000	7	8
D	3520000	29000	Não definido.	Não definido.	8	Não definida.

Tabela 2.3 Limites recomendados para a monitorização microbiológica de áreas classificadas durante operação.

Limites recomendados para a contaminação microbiana				
	Método de amostra			
Classe	Amostrador de ar (ufc/m ³)	Placa de sedimentação (diâmetro=90mm) (ufc/4h)	Placa de contacto (diâmetro=55mm) (ufc/placa)	Glove print de 5 dedos (ufc/lua)
A	<1*	<1*	<1*	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	Não definido.
D	200	100	50	Não definido.

*Em microbiologia não existe 0 absoluta para contaminação, pois os meios tecnológicos não permitem essa afirmação.

2.3. Qualificação e Validação

A validação define-se pela evidência documentada de que um processo, sistema, método ou limpeza obtém resultados conformes de forma eficiente e constante. Uma validação podia ser retrospectiva, concorrente ou prospetiva. No entanto a Validação retrospectiva (baseada no estudo de processos similares de outras unidades) já não é um método aceitável. [15] Os princípios da Qualificação são similares aos de Validação, mas aplicam-se a instalações, equipamentos, utilidades, ambiente (condições asséticas), transporte, fardamentos e operadores [15, 34].

Validação concorrente

A validação do processo é realizada durante o início da produção, no entanto o produto só poderá ser distribuído após o fim da validação do processo que inclui a validação de processo de fabrico para o respetivo produto e posteriormente a aprovação da AIM por uma autoridade. Este tipo de validação é utilizado excecionalmente dependendo do benefício e risco do processo. No caso em estudo é um processo similar a um processo já validado e operacional para o mesmo produto nos Laboratórios Atral.

Validação prospetiva

A validação do processo é realizada pela execução de um plano de testes previamente definidos, com o intuito de comprovar que um novo processo, ainda não operacional, satisfaz as especificações de produto e processo requeridas. Este tipo de validação é frequentemente utilizado na produção de novos processos ou na fase de desenvolvimento de novos medicamentos.

2.3.1. Plano Mestre de Validação (PMV)

A validação e qualificação de um processo são divididas nas etapas ilustradas na figura 2.1. Inicialmente elabora-se o Plano Mestre de Validação [15] de determinado processo incluindo as diferentes etapas de validação e qualificação, a estratégia utilizada e a periodicidade ou condições para requalificação, um resumo das instalações, sistemas, equipamentos a qualificar e processos a validar. Deve ainda conter o controlo de alterações, gestão de desvios, a determinação dos critérios de aceitação dos testes realizados, os limites de operação e metodologias utilizadas [24, 25]. Faz também parte do PMV a validação dos processos de limpeza de equipamentos, instalações e materiais.

Após a elaboração do PMV a informação é utilizada na construção de protocolos descritivos de todos os procedimentos de qualificação e validação de forma a cumprir com as diretivas das GMP e farmacopeias.

Posteriormente são realizados os testes de qualificação e validação em que os parâmetros de controlo são comparados com os critérios de aceitação. Se houver conformidades de todos os parâmetros, é da responsabilidade da Comissão de Validação aceitar a Validação do processo que garante que este opera de forma capaz, seguindo procedimentos de acordo com as GMPs e levando a produto de qualidade e dentro das especificações pré-definidas. Produto este que foi testado relativamente às especificações do produto por métodos validados e de acordo com os procedimentos descritos na Farmacopeia Europeia.

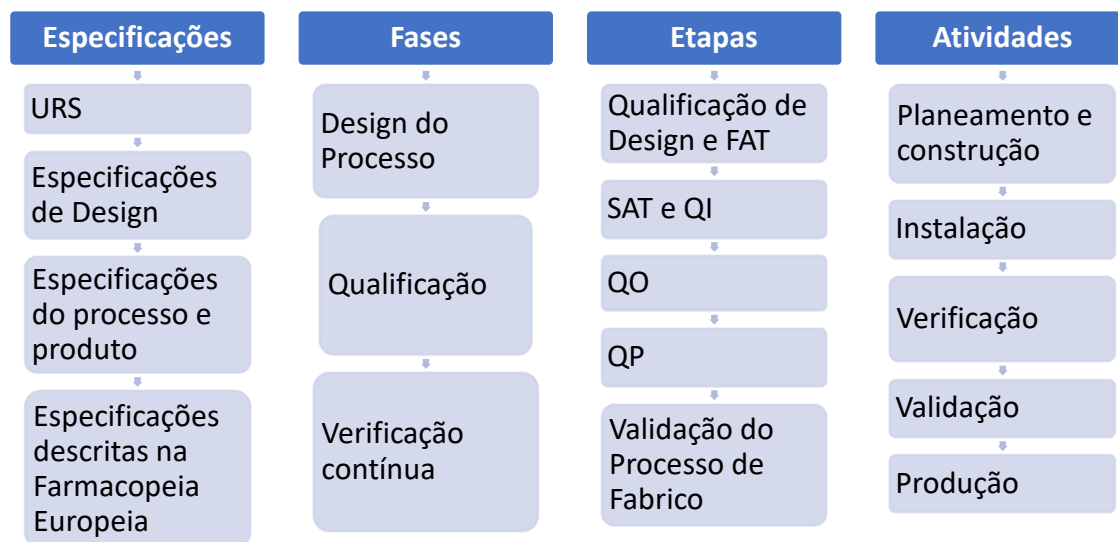


Figura 2.1 Esquema das diferentes fases e etapas da Validação de um processo com as respetivas atividades e especificações.

Qualificação de Design

O desenho do processo marca o início da QD (Qualificação de Design) em que o processo é esquematizado detalhadamente incluindo, salas, estruturas, equipamentos, utilidades, tubagens e no caso em estudo também fluxos laminares, UTAs (Unidades de Tratamento de Ar) equipadas

com filtros HEPA e equipamentos que controlem e monitorizem possíveis contaminações nas áreas asséticas.

Devido à natureza do processo (assético) e do produto (penicilina), os seguintes aspetos devem ser considerados aquando do planeamento do processo e da Qualificação de Design e estruturação do processo:

- Unidade de produção segregada de forma a prevenir a contaminação cruzada entre produtos devido à natureza alergénica do produto (Antibióticos β -lactâmicos, penicilínicos);
- O produto não pode ser esterilizado sem que ocorra a degradação ou perda de qualidade do mesmo, o que requer processamento assético;
- Definição da Classe das áreas estéreis da APA e estratégias para o controlo de contaminação microbiológica;
- Antecâmaras de Vestiários e de entrada e saída de materiais;
- Utilização de UTAs equipadas com filtros HEPA de classe H14 com poros de 0,2 micrómetros [27, 28] para o fornecimento de ar “esterilizado” às áreas estéreis;
- Necessidade de esterilização por calor húmido para as peças dos equipamentos que contactam diretamente com o produto;
- Necessidade de esterilização e despirogenação por calor seco para os frascos de vidro previamente lavados e monitorização das fases de esterilização;
- A matéria-prima é comprada estéril e os recipientes passam por um processo de desinfeção de superfícies nas antecâmaras de materiais e desinfeção aérea devido à sensibilidade da matéria-prima aos processos de esterilização;
- Utilização de Fluxos laminares nas áreas asséticas de classe A [15];
- Utilização de sistemas RABS ou Isolantes para criar uma separação física entre produto e operador em ambiente de Classe A. [15]. Este sistema divide também a classe A da classe B ou possivelmente a classe C quando são utilizados Isoladores [13, 29];
- Utilização de diferenciais de pressão com pressão positiva nas salas de Classe superior ou mais próximas do centro assético.
- Zona de lavagem dedicada para o equipamento que contacta com o produto;
- Utilidades incluindo WFI (*Water for Injections*) e gases estéreis por filtração (azoto e ar comprimido).
- Equipamento de Processo (esterilização, desinfeção, produção, limpeza, controlo incluindo IPC e monitorização): verificação que os equipamentos se adequam à função que se pretende e operam segundo as especificações do fornecedor dentro dos limites de especificação pré-definidos do processo (URS).
- Necessidade de monitorização dos critérios que definem as classes das áreas estéreis dos quais:
 - Contagem de partículas viáveis e não viáveis;
 - Monitorização microbiológica de superfícies;
 - Monitorização microbiológica do ar.

Factory Acceptance Test e Site Acceptance Test

O passo seguinte é a obtenção dos equipamentos, estes devem ser testados nos fornecedores, de forma a verificar que os equipamentos operam de acordo com as especificações do fornecedor. Este procedimento denomina-se FAT (Factory Acceptance Test). A SAT (Site Acceptance Test) é a verificação do funcionamento do equipamento após o transporte do mesmo até à fábrica do cliente. A etapa de SAT pode ser evitada se for comprovado e justificado que o transporte e localização não afetam a performance do equipamento. [15]

2.3.2. Qualificação

Qualificação de Instalação

Após a aquisição de todo o equipamento e construção das estruturas, estes devem ser qualificados. A QI (qualificação de instalação) é a prova documentada da correta instalação de todos os equipamentos, componentes, sistemas, instalações, instrumentação e tubagens adequadamente conforme as especificações de Design e de processo [15]. São verificados também os materiais de construção, calibração de equipamentos e instrumentação quando aplicável e os requisitos de manutenção.

A Qualificação de Instalações para o processo em estudo pode ser dividida em 4 grupos: instalações/estruturas, ambiente da APA, sistemas de utilidades e equipamentos.

A Qualificação de Instalação das instalações assegura que as estruturas (chão, teto, paredes, sistemas RABS, portas e restantes superfícies) se adequam ao processo seguindo os princípios descritos no anexo 15 das GMP [15] de forma a reduzir possíveis riscos de contaminação, um exemplo disto é ausência de ralos, drenos, cantos ou de superfícies rugosas.

A Qualificação de Instalação do ambiente da APA evidencia se existe controlo na qualidade ar e na aplicação de estratégias de controlo de contaminação da APA. As características estudadas são as diferenças de pressão entre salas e o funcionamento das UTAs e Fluxos Laminares para garantir o controlo da temperatura, humidade e qualidade do ar (microbiológica e de partículas). A requalificação de instalações deve ter uma periodicidade anual ou mais frequente quando se justifique. O plano de validação das instalações estudadas indica uma periodicidade de requalificação de instalações de 12 meses para as UTAs e de 6 meses para os Fluxos laminares em que são feitos testes ao caudal de ar, ensaios de penetração, testes de escoamento aos filtros e teste de fumos (recuperação).

A Qualificação de Utilidades avalia se as utilidades ligadas aos equipamentos (eletricidade, água quente, de arrefecimento e purificada, vapor de água, ar comprimido e azoto) cumprem os requisitos pré-definidos. Os limites de aceitação microbiológicos e de partículas para o ar comprimido e azoto equivalem respetivamente aos limites da Tabela 2.3 para o Amostrador de ar e Tabela 2.2. Os restantes critérios de aceitação são apresentados na Tabela 2.4. Para a água é feita a verificação diária por análise TOC e verificação da dureza e condutividade. A requalificação das utilidades na unidade em estudo tem uma periodicidade de 3 anos.

Tabela 2.4 Limites para os parâmetros de monitorização das respetivas utilidades para qualificação.

Utilidade	Parâmetro	Critério
Azoto	[CO ₂]	≤300ppm
Azoto	[CO]	≤5ppm
Azoto	[Vapor de água]	≤67ppm
Ar comprimido	[óleos]	≤0,1mg/m ³
Ar comprimido	[H ₂ O]	≤870ppm

Qualificação Operacional

A Qualificação de Operação (QO) evidencia que todos os equipamentos e sistemas operam adequadamente e conforme as especificações de design utilizando testes desenvolvidos a partir do estudo de processos, sistemas e equipamentos. Nesta fase devem ser feitos também testes para confirmar os limites de operação e simulação da operação de equipamentos ou sistemas em cenários de “pior-caso”.

Segundo o anexo 15 da GMP [15] após a Qualificação de Operação devem ser definidos e redigidas instruções de operação e limpeza dos equipamentos, e deve ser também realizada formação aos operadores. Nesta fase devem ser definidos também os requisitos mínimos de manutenção preventiva.

Qualificação de Performance

A Qualificação de Performance (QP) inclui testes ao funcionamento dos equipamentos utilizando materiais de produção ou substitutos qualificados e que foi comprovado que o seu comportamento é idêntico nas condições normais de operação com lotes de tamanho correspondente a cenários de “pior-caso” [15]. Os testes devem incluir a avaliação da amplitude do processo em estudo e verificar a conformidade de todas as especificações para o produto, instalações e equipamentos.

Testes de Qualificação e Validação

Os testes executados durante a qualificação devem ser baseados no estudo de processos e os métodos utilizados devem ser métodos validados. Isto inclui os métodos de amostragem, esterilização, periodicidade de monitorização entre outros parâmetros [30]. Segundo o capítulo 6 e o anexo 15 das GMP [15] durante os testes de qualificação devem ser tomados os principais cuidados:

- Os métodos utilizados devem estar validados ou alternativamente ser comprovado que a performance do método cumpre com as especificações da aplicação pretendida [30].
- Os dados registados devem ser legíveis. As correções devem ser datadas e assinadas sem rasuras no registo inicial.
- Nos resultados observados devem ser documentados os valores, medidas ou comportamentos observados na execução dos testes.
- Os documentos externos deverão ser identificados ou pelo n.º próprio do documento ou, na sua ausência, como um anexo numerado do teste em referência.
- Os equipamentos de medida têm de estar calibrados e deverá ser feita referência aos certificados de calibração na secção “Instrumentos/Ferramentas”, bem como à sua identificação.
- Os desvios observados devem ser registados.
- Devem ser definidas a validade da Qualificação/Validação e as condições de requalificação/revalidação.

Formação e Qualificação de Operadores

A formação, qualificação e requalificação de Operadores também é da responsabilidade da Garantia de Qualidade. Os operadores que entram nas áreas da APA devem receber formação em técnicas asséticas, fardamento e GMP relativas às atividades e operações numa APA [15,34]. Os operadores que entrem nas áreas de classe A ou B da APA e que estejam envolvidas nas atividades de produção devem ainda participar na simulação de processo assético com sucesso. Outras formações importantes são as de operação e limpeza dos equipamentos do processo, monitorizações microbiológicas e de partículas viáveis e não viáveis, práticas de registo e documentação dos parâmetros observados e das verificações efetuadas incluindo registo de desvios e documentação associada ao processo (registo de lote). É da responsabilidade da Garantia da Qualidade e do Departamento de Produção a aprovação de instruções de operação e limpeza dos equipamentos de produção e monitorização e a formação aos operadores nestes conteúdos. Os registos de formações devem ser mantidos.

2.3.3. Validação do Processo de Fabrico

Após a Qualificação das instalações, sistemas, utilidades, equipamentos, operadores e a simulação de processo assético (*Media-Fill*), deve ser feita a Validação de Processo de Fabrico (VPF) de cada produto que se intenda produzir. Esta validação irá comprovar que o processo de fabrico desse fármaco é eficaz e robusto produzindo um produto conforme com as especificações. Para produção de outros produtos (do mesmo grupo terapêutico pois a UP é uma unidade dedicada) utilizando os mesmo equipamentos e instalações, não será necessária a repetição das fases de Qualificação de Instalações e Equipamentos, se a especificações necessárias do processo e os limites de operação dos equipamentos forem idênticos aos limites definidos anteriormente, no entanto é necessária uma nova Validação de Processo de Fabrico e a respetiva simulação de processo assético para cada produto que se tenha intenção de produzir, assim como para as diferentes dosagens (capacidade de frasco neste caso específico)..

No protocolo da VPF devem ser descritos o processo, as fases críticas, os parâmetros a serem controlados e a descrição dos testes incluindo os procedimentos de recolha e tratamentos de amostras, avaliação de resultados, cálculo dos parâmetros de controlo, respetivos critérios de aceitação e registo de desvios [15]. As características avaliadas são dependentes da natureza do processo e para o caso em estudo são as seguintes:

- Na análise final de qualidade do produto são avaliadas as seguintes condições: aspeto visual (cor do pó), uniformidade de massa, identificação e doseamento de SA, uniformidade de doseamento de SA, teor de impurezas e endotoxinas bacterianas, ph, teor em água, esterilidade e estanquicidade [30].
- Ao processo são avaliados a homogeneidade de mistura, o processo de enchimento e as condições asséticas em todas as operações (*Media-Fill*).

A homogeneidade de mistura é testada através de um ensaio de uniformidade de doseamento para um número definido de amostras para as diferentes fases do processo de enchimento. Os parâmetros controlados do teste de homogeneidade de mistura são a média, o coeficiente de variação [30] e o índice de capacidade do processo de doseamento durante o IPC.

A avaliação do processo de enchimento inclui o teste da massa média e uniformidade de massa [30] para o controlo das massas, o teste de estanquicidade dos frascos, o teste uniformidade de doseamento de SA em doses unitárias [30] e controlo estatístico do processo a partir das amostras de IPC.

Para os testes de massa média e uniformidade de massa os parâmetros controlados são a média, o coeficiente de variação e os desvios em percentagem que são comparados com os limites para o desvio em percentagem conforme as especificações do teste descrito na Farmacopeia [30, 31].

Para o teste de uniformidade de doseamento de SA em doses unitárias os parâmetros controlados são a média, o coeficiente de variação e os desvios das observações individuais. A uniformidade de doseamento pode ser mostrada por uniformidade de conteúdo ou pelo método de uniformidade de dosagem por variação de massa conforme as formas de dosagem e potência da SA [30]. É utilizado o método da variação de massa quando possível, pois é bastante mais prático. A uniformidade de conteúdo pode ser realizada para todas as formas de dosagem enquanto que para a utilização da variação de massa são necessários alguns requisitos [30, 34]. Se o produto produzido cumprir os requisitos do teste da variação de massa, é possível avaliar a uniformidade de doseamento utilizando os dois métodos.

Os critérios de aceitação para o teste de uniformidade de doseamento de SA são calculados pelos valores de aceitação (AV) que são calculados conforme as especificações da Farmacopeia [30] e os limites das observações individuais são explicitados na Monografia Analítica do produto acabado (Anexo A). É feito ainda o controlo estatístico do processo a partir das amostras provenientes do IPC em que o parâmetro de controlo é o índice de capacidade (Cp).

O Processo Assético é validado durante a Simulação de Processo Assético (*Media-Fill*) que é realizada especificamente para o produto e dosagem a ser produzido e verificado pela

monitorização microbiológica diária. Um registo de todas as verificações, controlos e registo de operações de processo efetuados acompanha o ciclo de produção do lote (registo de lote).

Verificação contínua

Para além da VPF do produto que se pretende produzir é necessária a contínua monitorização do processo ao longo de todo o seu ciclo de vida. As monitorizações devem incluir neste caso os parâmetros do produto (Controlo IPC) e a esterilidade do processo (ensaio de esterilidade do produto, monitorizações microbiológicas e de partículas ao ambiente e superfícies e a monitorização de utilidades, ensaio de esterilidade de matéria-prima e *Media-Fill*).

Registo de Lote

O registo de lote é um documento que acompanha o ciclo de produção de um lote de determinado produto, incluindo registo das operações realizadas e das monitorizações verificadas. É apresentada abaixo uma lista das monitorizações verificadas antes e durante a produção de um lote na APA do setor em estudo da UP:

- Diferenciais de pressão nas salas da APA;
- Registos de contagem de partículas;
- Condição das salas e equipamentos e registos de limpeza e desinfeção;
- Verificação de alarmes e sistemas de rejeição de produto não conforme ou paragem dos equipamentos;
- Registo das fases de esterilização dos equipamentos e verificação dos parâmetros de controlo dos equipamentos de esterilização (velocidade do tapete do túnel, temperaturas, pressões e tempos das diferentes fases de esterilização/ despirogenação);
- Registo de pesagens durante a fase de preparação;
- Verificação e registo dos parâmetros do misturador (velocidade de rotação e tempo de mistura);
- Verificação e registo das temperaturas e humidades das áreas críticas de processo (área de preparação e área de enchimento);
- Realização e registo de controlo IPC (pesagens, esterilidade e estanquicidade);
- Realização da monitorização microbiológica de salas, equipamentos e fardamento.
- Registo de consumo de materiais;
- Registo de desvios e ocorrências.

Validação de Limpeza

Uma validação de limpeza tem o objetivo de evidenciar que a limpeza (lavagem, desinfeção e/ou esterilização) dos equipamentos, instalações e materiais são feitas de forma adequada, ou seja, estas não contribuem para a contaminação do produto no próximo ciclo de produção. Nesta validação os equipamentos podem ser agrupados quando partilham alguns parâmetros (procedimento de limpeza, função, material de construção, geometria, produtos de limpeza utilizados) e ainda quando justificado que um ou mais equipamentos deste grupo representam um cenário “pior-caso” a validação da limpeza deste equipamento é válida para o grupo de equipamentos [15]. Como tal deve ser elaborado um protocolo de validação de limpeza para os equipamentos e produtos considerados como um cenário “pior-caso” do setor de produção de pós para injetáveis – Linha 2 (Anexo A) em que devem ser abordados os dois casos de limpeza (entre lotes do mesmo produto e entre lotes de produtos diferentes) [43].

A seleção dos equipamentos para validação de limpeza consiste na identificação das superfícies com maior probabilidade para retenção de produto ou agentes de limpeza ou que apresentam uma maior dificuldade na limpeza. A seleção do produto deve ser baseada na toxicologia do mesmo (PDE) [45].

Os testes de Validação de limpeza devem seguir uma metodologia validada e incluir uma inspeção visual (que não deve servir de critério único de validação) [15, 30, 37], teste de resíduos de produtos cujos limites devem ser baseados numa avaliação de toxicidade das respetivas substâncias [15, 45]. São realizados também testes de resíduos de agentes de limpeza [36, 37, 43, 45]. Para validação do processo de limpeza dos equipamentos é necessária aprovação em todos os testes da validação por pelo menos 3 vezes, repetindo sempre o processo de limpeza de forma a mostrar que este é eficaz e consistente na obtenção de resultados conformes. As condições microbiológicas das superfícies após respetivos processos de limpeza são monitorizadas durante a Validação de determinado processo de limpeza, verificado durante o *Media-Fill* e as monitorizações diárias.

Validação de métodos

Para a validação dos métodos de esterilização e desinfeção são muitas vezes utilizados indicadores biológicos na verificação de eficácia do método, que devem ser apropriados à natureza do processo, produto e condições de esterilidade desejadas [30].

Para a esterilização por calor é avaliado também a eficácia dos ciclos de esterilização por medição, do F0 para esterilização por calor húmido (vapor) e dos Fh para a esterilização a calor seco. Estes estabelecem uma correlação com temperaturas e tempos de referência para uma esterilização eficaz.

Podem ser utilizados como complemento testemunhos químicos na monitorização e validação dos processos de desinfeção aérea que verificam se a concentração do agente desinfetante é atingida em todos os pontos de amostra dispostos estrategicamente, cujo número e posicionamento são dependentes do equipamento e áreas a desinfetar.

Para a validação dos métodos de amostragem devem ser realizados sempre ensaios de avaliação da adequabilidade, especificidade, limites de deteção, precisão e robustez do método de amostragem.

2.4. Análise e Gestão de Risco

O processo de Gestão de Risco da Qualidade ou QRM deve ser dividido em 3 fases: Conhecimento, controlo e revisão do risco [13, 32]. O conhecimento do risco envolve a identificação das possíveis causas (modos de falha), a probabilidade de estas ocorrerem e o impacto que irão ter no processo. Estudou-se o Fluxograma de Processo de Fabrico para o estudo do ciclo de produção e foi construído um diagrama de causa-efeito, também denominado, diagrama de Ishikawa para identificar os modos de falha do processo. A análise e gestão de risco devem ser efetuadas durante todo o ciclo de vida do produto, com o objetivo de uma melhoria contínua, especialmente na abordagem de riscos classificados como inaceitáveis [38].

Na fase de análise e controlo de risco deve-se decidir se o risco é aceitável ou se este deve ser reduzido e com que prioridade, para tal foram utilizados os princípios da FMEA (Failure Mode Effect Analysis) de forma a medir o nível de risco e definir uma prioridade de ação nas diversas potenciais falhas do processo que podem levar a uma contaminação ou não conformidade com as especificações do produto. Contaminação é definida como a presença de microrganismos, endotoxinas e partículas fora dos limites de aceitação estabelecidos.

A análise de risco é utilizada para identificar, priorizar e diminuir os riscos de falha inerentes ao processo. A FMEA é uma ferramenta de análise de risco bastante utilizada na análise de risco de processos industriais [32]. Exemplos de outras ferramentas de análise de risco utilizadas na indústria são a FMECA que difere da FMEA ao avaliar também a Criticidade de um modo de

falha do processo, a FTA (*Fault Tree Analysis*), a HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Points*), *diagrama de Ishikawa* entre outras sugeridas nas GMP [32].

2.4.1. Aplicação de medidas de mitigação de risco

As medidas de mitigação de risco podem ser preventivas ou corretivas e têm o objetivo de estabelecer um melhor controlo ou monitorização de uma fase ou procedimento inerente ao processo minimizando o risco de uma determinada falha. Conforme o risco e o modo de falha, estas medidas têm como objetivo adquirir um maior conhecimento do processo (como as investigações) ou alteração/implementação de um procedimento, controlo ou verificação realizado (CAPA – *Corrective Action, Preventive Action*) [32,33]. Alterações relativas a procedimentos, controlos e monitorizações efetuadas devem ser justificadas e registadas num documento de Controlo de Alterações ou CC (*Change Control*) [13]. Deve ser também planeada a avaliação das CAPA após aplicação destas, de forma a verificar a eficácia das alterações realizadas. A realização de autoinspeções e auditorias internas é uma prática importante na verificação do cumprimento das GMP [34].

Os desvios nas observações face às especificações ou limites de controlo de um produto, equipamento ou processo devem ser registados e avaliados com uma periodicidade definida (anual segundo os princípios das GMP). Isto contribui para o aumento do conhecimento do processo e possivelmente ajudar na identificação das causas das não conformidades. Anualmente é feita uma avaliação de todos os desvios.

2.5. Métodos estatísticos

Teste de Ajustamento de Distribuições

Para o tratamento estatístico dos dados amostrais é necessário verificar se estes se adequam a uma distribuição Normal. Utilizou-se o Teste de Kolmogorov-Smirnov (K-S) em que se compararam os dados das amostras com Função de Distribuição Amostral (empírica) para proceder a esta verificação. Utilizou-se o D_{crit} de Lilliefors para dados amostrais cujos parâmetros são estimados a partir das amostras. O teste de K-S é preferível ao teste do Qui-Quadrado pois na maioria das ocasiões é mais potente e o teste de normalidade é mais preciso devido ao rigor na definição da estatística de teste [35].

Análise de Variância (ANOVA)

Após a verificação da normalidade das amostras foi realizada uma análise de variância que é uma ferramenta estatística utilizada para verificar a semelhança de parâmetros entre diferentes populações. Para isto utilizaram-se os métodos *OneWayANOVA* (para o estudo de um fator a vários níveis) e a *TwoWayANOVA* (para o estudo de dois fatores a vários níveis) desenvolvidos por Fisher [35, 41].

Na análise de variância são admitidos como válidos os pressupostos do modelo matemático. No entanto deve-se verificar se estes pressupostos são verdadeiros, nomeadamente se os erros são independentes e inserem-se numa Distribuição Normal de média igual a 0 e variância constante. Para este efeito procede-se à Análise de resíduos (estimativa do erro experimental). Esta análise estuda 3 fatores dos resíduos: normalidade da distribuição, aleatoriedade das amostras e constância da variância através do estudo dos resíduos em função dos valores previstos.

Estudo da Capacidade e controlo estatístico do processo

As cartas de controlo mostram se o processo está ou não sob controlo estatístico. No entanto é necessário verificar também se o processo tem capacidade de produzir de acordo com as especificações pré-definidas do produto. A capacidade do processo reflete a variação devida a causas comuns ao comparar a distribuição de uma característica do produto com os limites de especificação. Consequentemente utilizando a metodologia Seis-Sigma são calculados os índices de capacidade do processo que verificam se este é capaz e se está centrado em relação ao valor médio de referência (valor nominal) [35].

Cartas de Controlo

Uma carta de controlo é definida por um gráfico que mostra os resultados de uma estatística em função de diferentes grupos de amostras da mesma dimensão e avalia o padrão de evolução do processo. Este padrão deve mostrar aleatoriedade e ser composto de valores compreendidos entre os limites definidos. Se pelo menos um ponto não pertencer ao intervalo compreendido entre os limites de controlo por inferência deduz-se que o processo não se encontra sob controlo estatístico. Se existirem tendências especiais ou sistemáticas em vez de um comportamento aleatório é evidência de causas especiais de variação e deve ser investigada a razão da sua presença e posteriormente aplicação de medidas corretivas. Abaixo na tabela 6 são apresentadas as diferentes regras utilizadas para verificar a existência destas causas especiais e na Figura 2.2 um gráfico com a representação de cada uma das regras numa carta de controle e das diferentes zonas.

Tabela 2.5 Regras para identificação de causas especiais na construção de cartas de controlo.

Regra 1	Um qualquer ponto fora dos limites de ação. ($LC \pm 3\sigma$)
Regra 2	Nove pontos consecutivos do mesmo lado da linha central.
Regra 3	Seis pontos consecutivos no sentido ascendente ou descendente.
Regra 4	Catorze pontos consecutivos alternadamente crescendo e decrescendo.
Regra 5	Dois de três pontos consecutivos na zona A ou para lá desta zona do mesmo lado da linha central.
Regra 6	Quatro de cinco pontos consecutivos na zona B ou A, ou além destas zonas do mesmo lado da linha central.
Regra 7	Quinze pontos consecutivos na zona C acima ou abaixo da linha central
Regra 8	Oito pontos consecutivos de ambos os lados da linha central sem nenhum na zona C.

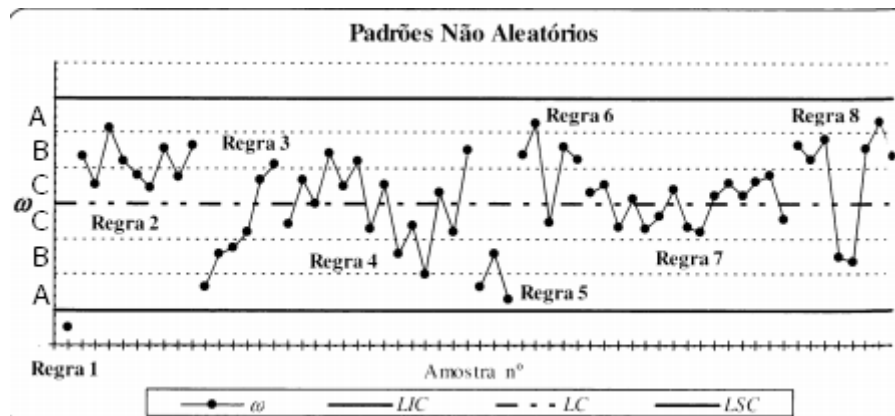


Figura 2.2 Gráfico com representação das regras que determinam a existência de causas especiais de variação numa carta de controle [35] em que: ω representa os valores do parâmetro estudado (característica); LC representa a Linha Central; LIC e LSC representam respectivamente as linhas inferior e superior de controle da carta.

3. Metodologia

Este capítulo está dividido em 7 partes agregadas em 4 grupos que se encontram esquematizadas na figura 3.1.

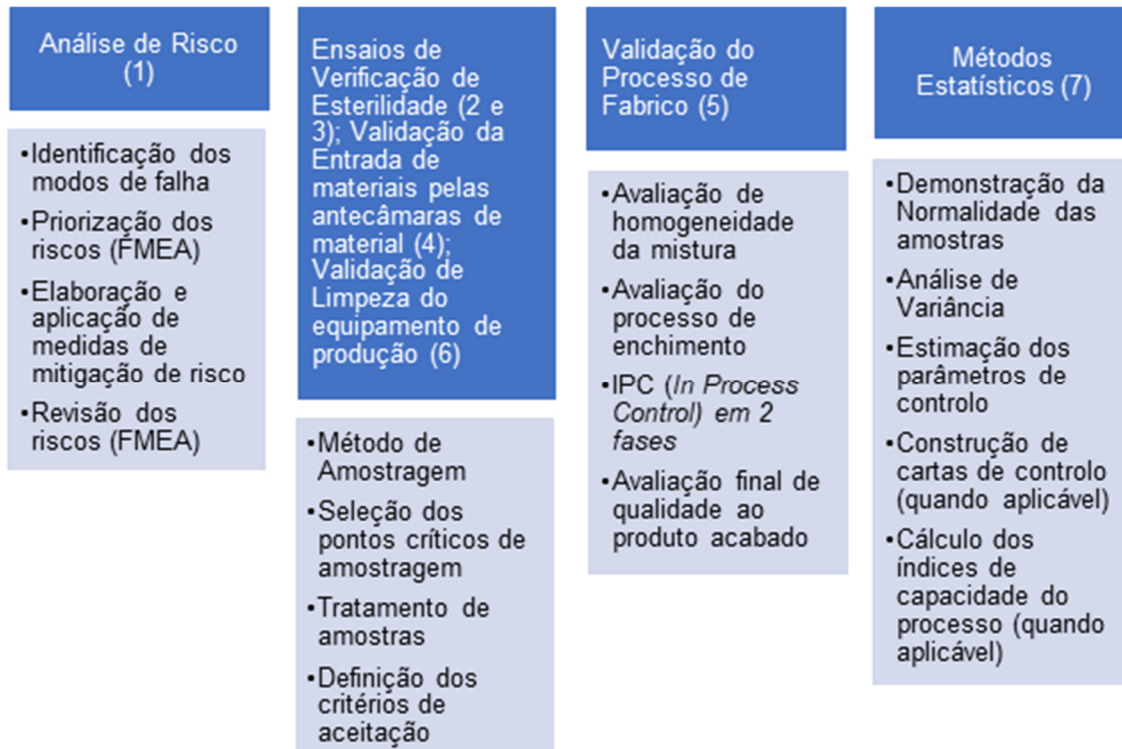


Figura 3.1 Esquematização das metodologias utilizadas.

3.1. Análise de Risco - FMEA

O primeiro passo da FMEA é a identificação dos modos de falha do processo, isto é, as potenciais causas que levam à não conformidade da característica que se pretende estudar (Efeito).

3.1.1. Identificação dos modos de falha

Na análise de risco de contaminação microbiológica e também de conformidade do produto, o processo foi dividido em vários campos [32] que representam possíveis fontes de contaminação microbiológica ou não conformidade nas especificações do produto e construíram-se as seguintes FMEA para o estudo dos modos de falha associados a cada campo/elemento:

- Entrada de materiais;
- Intervenção humana;
- Instalações;
- Limpeza e desinfeção de Salas;
- Limpeza, desinfeção e esterilização de equipamentos (contaminação) e operação (não conformidade de produto) dos principais equipamentos de produção;
- Utilidades;
- Monitorização e controlos efetuados;
- Métodos e processos utilizados;
- Avaliação de dados e aplicação de medidas.

As matérias-primas entram na APA em recipientes fechados que passam por processos de desinfecção e são apenas abertos em classe A, na zona de preparação. As matérias-primas estéreis trazem uma amostra e antes de utilizadas são testadas (número representativo da dimensão do lote) quanto à esterilidade, teor de SA e ainda a identificação de SA em todas as embalagens de forma a verificar o cumprimento dos requisitos de qualidade especificados na AIM. Os métodos e ensaios realizados são os descritos na Farmacopeia Europeia para SA da matéria-prima [30]. Consequentemente não foi construída uma FMEA para o risco de contaminação proveniente das matérias-primas, pois considerou-se que os modos de falha associados a este parâmetro se encontram devidamente controlados. Mais informações sobre o controlo da contaminação destes elementos para além dos abordados nas FMEA encontram-se na Estratégia de Contaminação Microbiológica para os setores de produção de injetáveis (Anexo A).

Posteriormente fez-se a análise das FMEA construídas e foram aplicadas medidas de mitigação de risco dos modos de falha que apresentavam maior RPN. A última fase da QRM é a revisão do risco em que se estuda o efeito das medidas de mitigação de risco e faz-se uma reavaliação do risco. Se o risco não for aceitável deve-se retomar a 2ª fase da QRM.

Para simplificar este passo foram construídos o Fluxograma de Processo de Fabrico (Figura 3.2) e o Diagrama de causa-efeito ou Diagrama de Ishikawa (Figura 3.3) conforme recomendado pelas diretivas europeias [32, 38]. A partir do Diagrama de Ishikawa foram identificados os principais efeitos associados a cada elemento do processo estudado e posteriormente determinadas as possíveis causas (modos de falha) para cada um desses efeitos. Por fim estruturaram-se as tabelas de construção de FMEA utilizando a metodologia descrita.

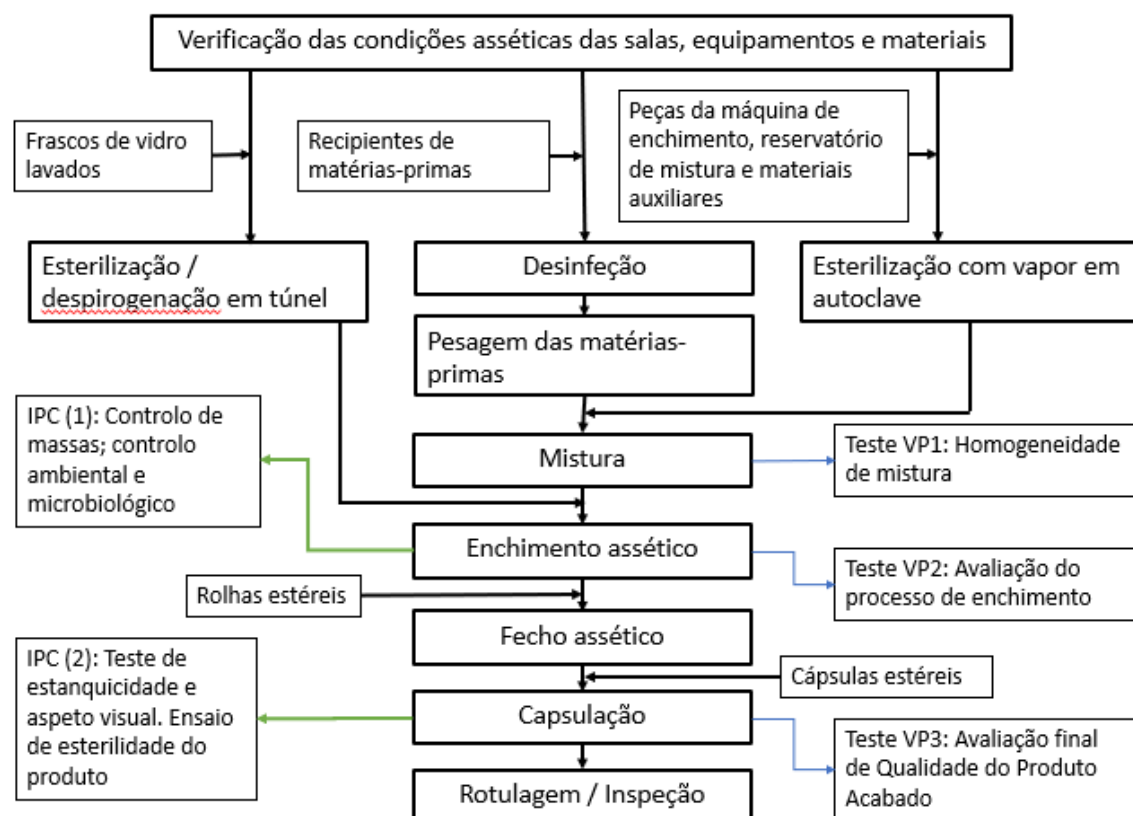


Figura 3.2 Fluxograma do Processo de Fabrico.

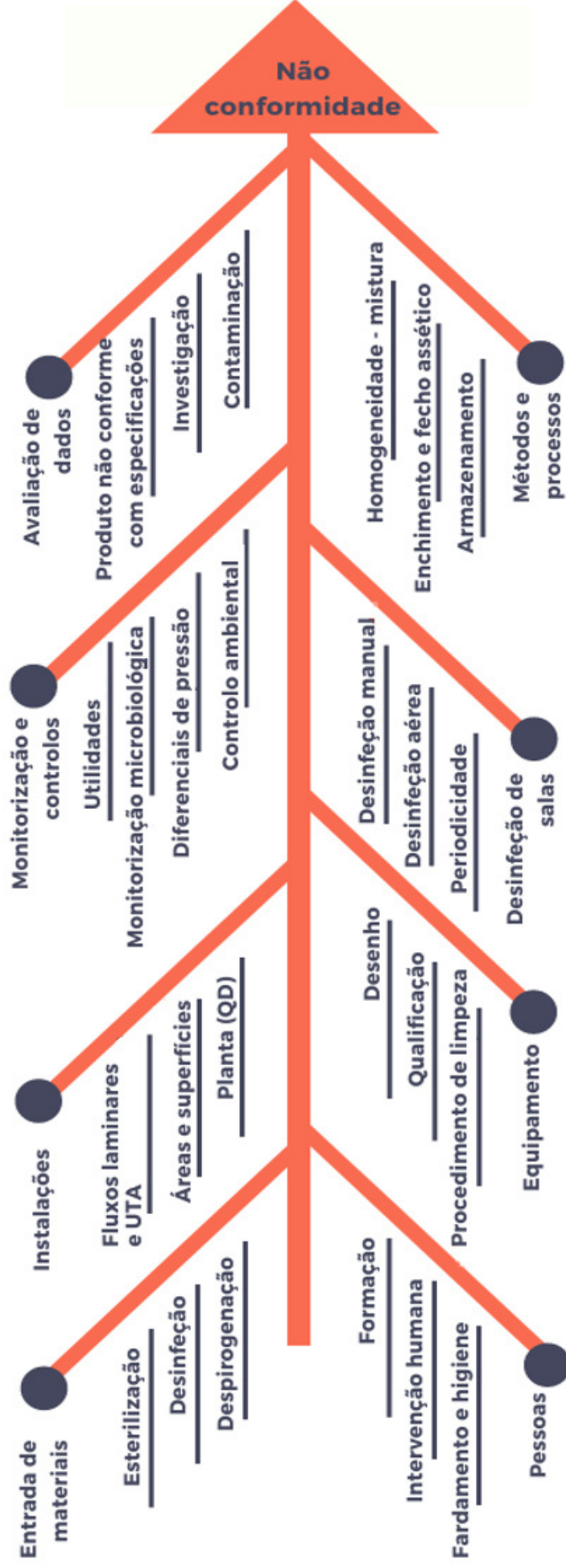


Figura 3.3 Diagrama de Ishikawa/ Causa-efeito do processo.

3.1.2. Priorização de Risco

De seguida pretende-se priorizar os diversos modos de falha, ou seja, quantificar o nível de risco para compreender se o modo de falha se encontra devidamente controlado ou se é necessária a aplicação de medidas preventivas ou corretivas. Desta forma foram criadas escalas para os níveis dos fatores de Severidade (S), Ocorrência (O) e Detecção (D). Para o cálculo do RPN (*Risk Priority Number*), foi utilizada a equação 3.1.

$$RPN = S * O * D \quad (3.1)$$

Escala de nível de Severidade

Esta escala (tabela 3.1) mede os níveis do fator de severidade que indica o nível de impacto de um modo de falha no processo.

Tabela 3.1 Escala de nível de Severidade.

Severidade (S)	Nível de Impacto
1	Baixo
2	Médio
3	Elevado

Aplicação:

Impacto baixo: Utilizado quando a falha resulta em alterações do produto ou processo que resultem em desvios (valores ainda dentro das especificações). Para o risco de contaminação classificaram-se os riscos de contaminação através de superfícies, fardamento, operadores, equipamentos, materiais e recipientes de matérias-primas das Classes C e D com um fator de Severidade de 1, pois não existe contacto direto com o produto nestas áreas, os materiais passam por processos de desinfeção ou esterilização, na passagem para Classe B e por processos de esterilização/ despirogenação, na passagem para a Classe A.

Impacto médio: Utilizado quando a falha resulta em alterações ao produto de forma a que este possivelmente não cumpre com as especificações pré-estabelecidas na análise final de produto acabado, apresentando valores não conformes nos parâmetros de controlo. Para o risco de contaminação microbiológica classificaram-se os riscos de contaminação através de superfícies, fardamento, operadores, equipamentos, materiais e recipientes de matérias-primas da Classe B com o fator de Severidade de 2, que apesar de representar um risco maior não é uma fase crítica em que existe exposição do produto.

Impacto elevado: Utilizado quando a falha resulta em alterações ao produto de forma a que possivelmente este não cumpra com as especificações pré-estabelecidas na análise final de produto acabado. Para o risco de contaminação microbiológica classificaram-se os riscos de contaminação através de superfícies, luvas, operadores, equipamentos, materiais e recipientes de matérias-primas da Classe A.

Escala de nível de Ocorrência

Esta escala mede o nível de ocorrência que indica a frequência de um modo de falha no processo.

Tabela 3.2 Escala de nível de Ocorrência

Ocorrência (O)	Nível de Frequência	Frequência
1	Baixa	<25%
2	Média	$25\% \leq \text{Frequência} \leq 75\%$
3	Elevada	>75%

Aplicação:

O valor do fator de ocorrência foi baseado em dados de estudo de processo e registos de ocorrências que permitem calcular frequência de ocorrência de uma falha utilizando a fórmula descrita na Equação 3.2.

$$\text{Frequência (\%)} = \frac{\text{nº de não conformidades}}{\text{nº de casos totais}} \times 100\% \quad (3.2)$$

Escala de nível de Detecção

Esta escala (tabela 3.3) mede o nível de Detecção que serve como indicador da adequabilidade ou eficiência dos controlos e monitorizações realizados a um modo de falha ou efeito no processo em que o nível 3 representa controlo ou monitorização insuficientes, inadequados ou de frequência relativamente baixa e que dificilmente será possível a deteção ao modo de falha em estudo. O nível 1 representa controlo e monitorização eficientes, frequentes e satisfatórios que permitem facilmente a deteção de uma falha.

Tabela 3.3 Escala de nível de Detecção

Detecção (D)	Nível de Detecção	Monitorização e controlos
1	Alta	Eficazes, completos e frequentes.
2	Média	Eficazes, mas incompletos ou pouco frequentes.
3	Baixa	Inadequados ou não existentes.

Aplicação:

Para a atribuição dos índices de Detecção, os modos de falha foram analisados individualmente, e consideram-se os seguintes parâmetros para a atribuição do fator:

- Controlos estabelecidos e monitorizações realizadas para minimizar o risco de contaminação ou não conformidade de produto;
- Frequência de monitorizações/verificações;
- Abrangência dos métodos amostrais quando se justifica a aplicação (monitorização microbiológica e de partículas a superfícies/ar);
- Validação de Processos e métodos;
- Qualificação de instalações, equipamentos, operadores, fardamento, sistemas e de processo assético;
- Avaliação de dados (parâmetros que são controlados e eficácia de “resposta”;
- Procedimentos de limpeza, lavagem, desinfecção, esterilização e despirogenação de equipamentos, materiais e instalações;
- Formação e requalificação de operadores.

Escala de Nível de Risco

Esta escala (tabela 3.4) indica o nível de risco baseado no valor de RPN calculado pelo produto dos níveis dos fatores de Severidade, Ocorrência e Detecção.

Tabela 3.4 Escala de nível de Risco.

RPN	Possíveis Valores	Nível de risco
RPN ≤6	1, 2, 3, 4 e 6.	Baixo
6<RPN<18	8, 9 e 12.	Médio
RPN≥18	18, 24 e 27	Alto

3.1.3. Revisão do risco

Após a análise de todos os RPN para os diversos modos de falha, para os RPN superiores a 6, conforme a escala utilizada são feitas investigações quando as causas são desconhecidas ou é necessário um maior estudo do processo. São criadas CAPA (Corrective Action Preventive Action) de forma a diminuir os fatores que contribuem para o nível de risco. São utilizados planos de controlo de alterações em que se registam a implementação de CAPA entre outras alterações ao processo [32]. É também utilizado um plano de avaliação das CAPA que conclui sobre a eficácia das medidas implementadas que faz parte do plano de reavaliação ou revisão do risco, fase 3 da QRM [32].

3.2. Verificação de Esterilidade da Montagem do Equipamento

Foi realizado um ensaio de esterilidade após a montagem dos equipamentos nos diferentes setores de produção assética de pós para injetáveis com o âmbito de verificar que o processo de montagem não representa uma causa frequente de contaminação das superfícies dos equipamentos em Classe A e possivelmente contaminação do produto. O processo de montagem foi realizado por operadores do Departamento de Manutenção previamente qualificados e formados na técnica de montagem e GMP relativas à atividade e operações na APA.

3.2.1. Método de Amostragem

O método de amostragem utilizado foi um método qualitativo, pois em classe A não são permitidos valores de contaminação microbiológica iguais ou superiores a 1 ufc. O resultado da contagem de ufc/placa pode ser 0, mas o resultado considerado deve ser <1 devido aos limites de deteção do teste. Para tal foram utilizadas zaragotas estéreis de ponta humedecida (para facilitar a amostragem de superfícies secas) que contém na parte superior do tubo um compartimento com meio de nutritivo de hidrolisado caseína-soja que está separado da zaragatoa conforme apresentado na Figura 3.4.

Este estudo foi realizado para uma montagem em três linhas de produção assética de pós para injetáveis (2 da UP e 1 da UC). As zaragatoas estão contidas em invólucros individuais selados dentro de outro invólucro selado que inclui 10 invólucros individuais. O invólucro externo é desinfetado e removido durante a desinfecção de superfícies nas antecâmaras de entrada. Os invólucros individuais são desinfetados e retirados apenas na passagem dos tubos contendo as zaragatoas à zona de classe A, de forma a manter a esterilidade dos materiais de amostragem. Este método é favorável na monitorização de superfícies de áreas estéreis devido à sua utilização requerer apenas abertura do tubo de amostra aquando da fase de amostragem sendo de seguida novamente fechado, o que representa um risco diminuído de contaminação da amostra através do manuseamento em relação a outros métodos [39, 40].

Para a validação deste método alternativo de monitorização microbiológica e sendo um método qualitativo é necessário verificar a precisão, especificidade, os limites de deteção, constância e adequabilidade do método de amostragem [30]. Foram realizados testes de promoção de crescimento com vários tipos de microrganismos que se pretendem detetar nas monitorizações, para a verificação da adequabilidade do método utilizado.

O procedimento de amostragem é o seguinte:

Utilizando luvas estéreis e máscara procede-se abertura do tubo que contém a zaragatoa. Retira-se a zaragatoa estéril e pressiona-se uma das faces da ponta utilizada para a amostragem utilizando um movimento em ziguezague horizontalmente e para uma área de 25 cm² (Figura 3.5-A). De seguida com a outra face da ponta da zaragatoa utiliza-se o mesmo procedimento, mas na vertical e para a mesma área de 25 cm² (Figura 3.5-B). De seguida coloca-se a zaragatoa dentro do tubo inicial e fecha-se o tubo. Por fim torce-se o compartimento superior que é maleável, de forma ao meio nutritivo migrar para a parte inferior do tubo contendo a zaragatoa cuja ponta deve ficar submersa no meio. Agita-se o tubo e de seguida as amostras são incubadas. Após a recolha de amostra as superfícies foram limpas com um pano (material apropriado para classe A sem libertação de partículas) embebido em álcool isopropílico a 70% (V/V).

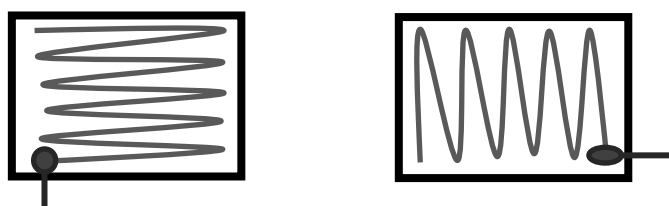


Figura 3.5 Representação da técnica de amostragem com zaragatoa respetivamente horizontal (A) e vertical (B).

3.2.2. Pontos Críticos de amostragem

Para a definição dos pontos críticos de amostragem foram avaliados os seguintes parâmetros para os equipamentos:

- Necessidade de bastante manipulação de equipamento ou componente aquando da montagem do equipamento.
- Proximidade do equipamento com o produto ou materiais estéreis.
- Dimensão e quantidade de componentes do equipamento.

Desta forma foram selecionados os pontos de amostragem representados nas tabelas 3.5 (para a Linha 1 da UP), 3.6 (para a linha 2 da UP) e 3.7 (para a linha da UC).

Tabela 2.5 Pontos de amostragem para a verificação de esterilidade da montagem para a linha 1 da UP.

Setor	UP Linha 1 – Máquina e enchimento assético	
Nº amostra	Local de amostragem	Classe
1	Roda Doseadora (4 orifícios de enchimento)	A
2	Tampa do depósito branco do pó	A
3	Depósito perfurado das rolhas estéreis	A
4	Calhas do sistema de rolhagem	A
5	Roseta da máquina de enchimento	A
6	Cone de transferência de pó	A
7	Guia de entrada de frascos esterilizados para a roseta da máquina	A

Tabela 3.6 Pontos de amostragem para a verificação de esterilidade da montagem para a linha 2 da UP.

Setor	UP Linha 2 – Máquina de enchimento assético	
Nº amostra	Local de amostragem	Classe
1	Roda Doseadora A (5 orifícios de enchimento)	A
2	Roda Doseadora B (5 orifícios de enchimento)	A
3	Hélice do depósito maior do pó	A
4	Rebordo do depósito maior do pó	A
5	Depósito interior perfurado das rolhas estéreis	A
6	Calha do sistema de rolhagem (lado interno)	A
7	Calha do sistema de rolhagem (lado externo)	A
8	Roseta da máquina de enchimento	A
9	Base da máquina de enchimento	A
10	Depósito exterior perfurado das rolhas estéreis	A
11	Encaixe do depósito maior do pó	A

Tabela 3.7 Pontos de amostragem para a verificação de esterilidade da montagem para a linha da UC.

Setor	UC Linha 1 – Máquina de enchimento assético	
Nº amostra	Local de amostragem	Classe
1	Roda doseadora (4 orifícios de enchimento)	A
2	Depósito cilíndrico do pó (superfície lateral interna)	A
3	Tampa do depósito cilíndrico do pó (lado interno)	A
4	Depósito das rolhas estéreis	A
5	Calha do sistema de rolhagem	A
6	Roseta da máquina de enchimento	A
7	Roseta da capsuladora de frascos	A
8	Peça formato da mesa rotativa	A
9	Guias do tapete de alimentação de frascos à máquina de enchimento	A
10	Base da máquina de enchimento	A

3.2.3. Tratamento de amostras

Os tubos contendo as zaragatoas utilizadas nas amostras foram incubados a temperaturas de 20-25°C durante 7 dias em que a temperatura é continuamente monitorizada. Este procedimento é feito para promover o crescimento de fungos [44]. Após 7 dias, as amostras são incubadas mais 7 dias numa estufa com temperaturas de 30-35°C de forma a promover o crescimento de bactérias [44] e também permitir o crescimento de microrganismo de crescimento lento.

Ao fim dos 14 dias verificam-se nos tubos de amostra se existe turvação do meio, que indica crescimento de microrganismos. Os resultados são registados e posteriormente avaliados como conformes se respeitarem os critérios de aceitação e não conformes caso contrário. Foi também feita a amostragem de uma superfície deliberadamente contaminada de forma a verificar que o tratamento de amostras não inibia o crescimento de microrganismos. Foram também executados testes de promoção de crescimento ao meio de um tubo extra de forma a verificar que o meio de cultura promove o crescimento dos principais microrganismos comuns que se pretendem especificamente monitorizar.

3.2.4. Definição dos Critérios de Aceitação

Como as superfícies dos materiais amostrados fazem parte da classe A, independentemente do método de amostragem utilizado o limite recomendado de contaminação microbiológica é menor que 1 ufc [13]. Para tal e utilizando um método qualitativo, o critério de aceitação é a esterilidade da amostra que é confirmada visualmente pela ausência de turbidez nas amostras após o período de incubação. Na Figura 3.6 são representados dois casos em que o segundo representa uma amostra estéril (meio límpido) e o primeiro, uma amostra contaminada (turbidez do meio).



Figura 3.6 Representação dos critérios de aceitação para a amostragem com zaragatoas em que o tubo do lado esquerdo apresenta uma amostra não conforme e o tubo do lado direito apresenta uma amostra com resultado conforme.

3.3. Verificação de Esterilidade das superfícies dos equipamentos para a classe A e classe B envolvente na fase do enchimento após respetivos processos de limpeza, desinfeção e/ou esterilização

Foi realizado um ensaio de avaliação de esterilidade às peças da máquina de enchimento e superfícies de classe B que envolve a classe A onde ocorre o enchimento. O âmbito é verificar que o processo de desinfeção e esterilização das superfícies dos equipamentos em Classe A e das superfícies da classe B envolvente é eficaz na remoção de microrganismos destas superfícies. As peças da máquina de enchimento que entram em contacto direto com o produto são esterilizadas a calor húmido em autoclave, enquanto que as restantes passam por um

processo de desinfecção de superfícies e são posteriormente mantidas em classe A. As superfícies da Classe B envolvente são limpas e desinfetadas com um produto desinfetante qualificado. A avaliação das superfícies de equipamentos não esterilizados é essencial, porque segundo a análise de risco, estes equipamentos apresentam um risco maior na contaminação de superfícies por um processo de desinfecção incorretamente executado. Este ensaio foi realizado para as áreas de enchimento das linhas da UP.

3.3.1. Método de Amostragem

O método de amostragem utilizado foi o mesmo método que no protocolo anterior assim como o procedimento de amostragem, tratamento de amostras e critérios de aceitação. Em classe A não são permitidos valores de contaminação microbiológica iguais ou superiores a 1 ufc. Foi utilizado o mesmo método para as superfícies de classe B, mas reconhece-se que os limites de contaminação são superiores e para a avaliação microbiológica destas superfícies seria preferível a utilização de um método quantitativo como a amostragem com placas de contacto e contagem de ufc. Pois com o método utilizado, se existirem contaminações (resultado do ensaio: não estéril) não é possível quantificar a contaminação e verificar se se encontra dentro dos limites da classe B.

3.3.2. Pontos Críticos de amostragem

Para a definição dos pontos críticos de amostragem foram avaliados os seguintes parâmetros para os equipamentos ou superfícies:

- Necessidade de manipulação acrescida de equipamento ou componente aquando do transporte do equipamento da zona de esterilização/lavagem/desinfecção para a área de produção ou aquando da produção.
- Proximidade do equipamento com o produto ou materiais estéreis.
- Dimensão e quantidade de componentes do equipamento.
- Tipo de tratamento do material (esterilização/ desinfecção).
- Presença dos pontos de amostragem em diferentes monitorizações.

Como tal foram seleccionados pontos de amostragem para os setores de injetáveis da UP descritos nas tabelas 3.8 e 3.9.

Tabela 3.8 Pontos de amostragem seleccionados para a verificação de esterilidade na Linha 1 da UP (parte 1/2)

Setor	UP - Linha 1	Classe
Nº amostra	Local de amostragem	
1	Hélice do roda pó	A
2	Roda doseadora (10 orifícios)	A
3	Filtros/Pistões dos orifícios da roda doseadora	A
4	Depósito branco do pó	A
5	Depósito perfurado das rolhas	A
6	Calha do sistema de rolhagem	A
7	Depósito horizontal do pó	A
8	Base do sistema de rolhagem	A
9	Base da roseta da máquina de enchimento.	A
10	Base da máquina de enchimento	A
11	Calha da capsuladora de frascos	A
12	Mesa da balança de IPC	B

Tabela 3.8 Pontos de amostragem selecionados para a verificação de esterilidade na Linha 1 da UP (parte 2/2).

13	Tampa perfurada do amostrador de ar	A
14	Porta interior da máquina de enchimento (junto aos puxadores)	A
15	Porta exterior da máquina de enchimento (junto dos puxadores)	A
16	Painel de comandos da coluna elevatória	A
17	Ecrã de máquina de enchimento	B
18	Cone de transferência do pó	A
19	Depósito de transferência de rolhas	A
20	Botão de controlo de mesa rotativa de alimentação de frascos à máquina de enchimento	A
21	Guia de entrada de frascos para roseta da máquina de enchimento	A

Tabela 3.9 Pontos de amostragem selecionados para a verificação de esterilidade na Linha 2 da UP (parte 1/2).

Setor	UP - Linha 2	Classe
Nº amostra	Local de amostragem	
1	Hélice do roda pó A	A
2	Hélice do roda pó B	A
3	Tampa do Amostrador de Ar	A
4	Calha A do sistema de rolhagem	A
5	Calha B do sistema de rolhagem	A
6	Depósito exterior do pó (horizontal)	A
7	Roda Doseadora A (12 orifícios)	A
8	Roda Doseadora B (12 orifícios)	A
9	12 filtros/Pistões da roda doseadora A	A
10	12 filtros/Pistões da roda doseadora B	A
11	Depósito paralelepípedo A	A
12	Depósito paralelepípedo B	A
13	Depósito interior das rolhas estéreis	A
14	Depósito exterior das rolhas estéreis	A
15	Hélice do depósito superior de pó	A
16	Rebordo do depósito superior de pó	A
17	Encaixe A do depósito superior de pó	A
18	Encaixe B do depósito superior de pó	A
19	Roseta da máquina de enchimento	A
20	Puxadores da porta da máquina de enchimento (lado externo sob fluxo laminar)	A
21	Puxadores da porta da máquina de enchimento (lado interno)	A
22	Painel de comandos da coluna elevatória	A
23	Base da roseta da máquina de enchimento	A
24	Base da máquina de enchimento	A

Tabela 3.9 Pontos de amostragem selecionados para a verificação de esterilidade na Linha 2 da UP (parte 2/2).

25	Botão de controlo da mesa rotativa de alimentação de frascos à máquina de enchimento	A
26	Calha da capsuladora	A
27	Mesa e Ecrã da balança IPC	B
28	Ecrã da máquina de enchimento	B
29	Pressionador do sistema de rolhagem	A
30	Guias dos frascos da mesa rotativa à máquina de enchimento	A

3.3.3. Definição dos Critérios de Aceitação

Para as superfícies dos materiais amostrados fazem parte da classe A, independentemente do método de amostragem utilizado o limite recomendado de contaminação microbiológica é menor que 1 ufc. Para tal e utilizando um método qualitativa o critério de aceitação é a esterilidade da amostra que é confirmada visualmente pela ausência de turbidez nas amostras após o período de incubação. Na figura 3.6 são representados dois casos em que no primeiro representa uma amostra estéril e no outro uma amostra contaminada, ou seja, uma não conformidade no resultado. Para as superfícies da classe B, a conformidade dos critérios de aceitação representa a conformidade para com as especificações da classe B, no entanto a não conformidade neste teste qualitativo não permite afirmar se as especificações da classe B não são cumpridas, sendo necessário um teste de monitorização microbiológica quantitativo.

3.4. Protocolo de Validação da Entrada de materiais na APA por Desinfecção

De forma a iniciar a validação do método de entrada de materiais nas APA por desinfecção nas antecâmaras de material foi elaborado este protocolo. O âmbito é evidenciar que o processo de desinfecção nas antecâmaras quando procedido do processo de desinfecção aérea mediante nebulizadores de peróxido de hidrogénio (dados da UP deste ensaio) ou de uma mistura de formaldeído com metanol (dados da UC deste ensaio). Para uma melhor interpretação dos resultados são efetuadas amostras antes e depois do processo de desinfecção quando possível. O relatório completo de Validação de Entrada de Materiais na APA mediante desinfecção nas antecâmaras de material consta no Anexo 1.

3.4.1. Método de Amostragem

O método de amostragem utilizado na monitorização microbiológica de superfícies foram as placas de contacto. Este método foi selecionado devido à necessidade de utilização de um método quantitativo de monitorização microbiológica das superfícies. É necessário um método quantitativo pois as amostras destinam-se à classe B, onde os limites máximos recomendados de contaminação microbiana não são iguais aos da classe A.

O procedimento de amostragem é o seguinte:

Utilizando luvas esterilizadas e máscara procede-se abertura da placa de contacto que contém um meio nutritivo, pressiona-se o meio contra a superfície do material amostrado maximizando a área de contacto durante 10 segundos. De seguida, fecha-se novamente a placa, identifica-se a amostra e a superfície do material amostrado é limpa com um pano embebido em álcool isopropílico a 70%.

3.4.2. Pontos Críticos de amostragem

Para a seleção dos materiais foram utilizados os seguintes critérios que indicam um cenário “pior-caso”:

- Frequência de entrada dos materiais: Selecionaram-se os materiais que necessariamente entram com uma maior frequência nas APAs mediante desinfecção nas antecâmaras de material como as cápsulas e rolhas estéreis e os recipientes de matéria prima.
- Superfícies dos materiais: Selecionaram-se os materiais que apresentam maior irregularidade de superfícies o que dificulta a desinfecção de superfícies por parte dos operadores.
- Risco de contaminação face ao produto.
- Quantidade de material por desinfetar e limite permitido dentro da APA.

São identificados os materiais que apresentam maior risco de contaminação e frequência de entrada nas APAs e conseqüentemente foram selecionados para amostragem foram os seguintes:

UP: barricas de matéria-prima estéril, sacos de matéria-prima estéril, sacos de rolhas bromo butílicas estéreis e sacos de cápsulas estéreis.

UC: barricas de matéria-prima estéril e sacos de matéria-prima estéril.

Para todas os materiais a serem amostrados foram selecionados 3 pontos de amostragem. Na figura 3.7 são representados os pontos de amostragem para os diferentes recipientes dos materiais (bilhas ou sacos).



Figura 3.7 Esquemática dos pontos de amostragem para os diferentes tipos de recipientes.

A amostragem para UP foi realizada em duas fases. Na primeira fase, as superfícies de um dos materiais (bilha de MP) foram deliberadamente contaminadas por intervenção humana, para garantir a presença de contaminação microbiológica de forma a poder posteriormente avaliar a eficácia do processo de desinfecção. Amostraram-se as 4 diferentes cargas selecionadas e posteriormente procedeu-se à desinfecção de superfícies descrito abaixo:

É feita uma desinfecção das superfícies da carga na 1ª antecâmara de materiais (classe C) por um operador da zona intermédia com a utilização de um pano (material que não liberte fibras ou partículas) e álcool isopropílico a 70%(V/V). Após o tempo de aplicação (10 minutos) e secagem do desinfetante a carga é colocada na 2ª antecâmara de materiais (classe C) pelo mesmo operador.

De seguida, a carga é desinfetada por um operador da APA na 2ª antecâmara de materiais utilizando o mesmo procedimento que anteriormente. A utilização de operadores diferentes tem o intuito de diminuir o risco de contaminações externas. Após o tempo de aplicação do desinfetante e secagem das superfícies a carga é colocada numa antecâmara final onde é exposta a um processo de desinfecção aérea utilizando peróxido de hidrogénio.

Por fim procedeu-se à segunda fase de amostragem utilizando o mesmo método que descrito acima do material em classe B.

Na UC a amostragem das superfícies apenas foi possível realizar após o processo de desinfecção. O processo de desinfecção é semelhante ao da UP com exceção do produto desinfetante na desinfecção aérea (mistura de formaldeído e metanol).

3.4.3. Tratamento de amostras

As placas utilizadas nas amostras foram incubadas a temperaturas de 20-25°C durante 7 dias em que a temperatura é frequentemente monitorizada. Este procedimento é feito para promover o crescimento de fungos. Após este tempo as amostras são incubadas mais 7 dias numa estufa com temperaturas de 30-35°C de forma a promover o crescimento de bactérias e também permitir o crescimento de microrganismo de crescimento lento segundo a Farmacopeia Europeia [30].

Ao fim dos 14 dias as placas são analisadas, sendo feito a contagem de ufc (Unidades formadoras de colónias). Os resultados são registados e posteriormente avaliados como conformes se respeitarem os critérios de aceitação e não conformes caso contrário.

3.4.4. Critérios de Aceitação

Como o material após o processo de desinfecção destina-se à classe B e o método de amostragem utilizado foram as placas de contacto para a amostragem final os critérios são apresentados na tabela 3.10.

Tabela 3.10 Limites recomendados para a contaminação microbiológica para o método de monitorização selecionado e respetiva classe.

Classe	Limite recomendado para a contaminação microbiana mediante amostragem por placas de contacto (diâmetro = 55mm)
B	5
ZI: Zona Intermédia (Não classificada)	Não definido

3.5. Validação do Processo de Fabrico

A validação de Processo de fabrico é dividida em fases acompanhadas de realização de IPC. Na primeira fase é avaliada a homogeneidade de mistura no teste VP1. Na 2ª fase é avaliado o processo de enchimento no VP2. E por fim é avaliada a Qualidade final do produto acabado no VP3. Devem ser definidos no protocolo do documento os procedimentos relativos à recolha e tratamento de amostras. Os procedimentos são os seguintes:

3.5.1. Teste VP1 (Homogeneidade de Mistura)

São recolhidas 3 amostras representativas para o doseamento em doses unitárias de SA para cada fase significativa do processo. As amostras são recolhidas no início e fim do enchimento e em intervalos de 1h ou 2h dependendo do período de produção. Isto permite amostras de diferentes zonas do recipiente de mistura.

Após a recolha das amostras estas são analisadas utilizando um cromatógrafo líquido (HPLC) [Monografia Analítica do Produto acabado para o Lentocilin S1200] e é calculada a concentração de SA em UI/dose nas amostras. Esta é expressa pela percentagem de SA em relação à percentagem nominal de especificação que consta no rótulo do produto. Após tratamento estatístico dos dados foram calculadas as médias de doseamento para as diferentes fases de enchimento.

3.5.2. IPC – fase 1 (controlo estatístico do doseamento)

O primeiro controlo estatístico do processo é feito ao doseamento de SA que avalia se o processo de mistura é capaz. Devem ser avaliados os doseamentos realizados durante o VP1 para os 3 lotes de validação, no entanto, foi realizado este estudo para o 1º lote de validação.

3.5.3. Teste VP2 – Massa média e uniformidade de massa

O teste VP2 avalia o processo de enchimento e é dividido em 2 fases. Na primeira fase é avaliada a massa média e uniformidade de massa total das amostras. Os parâmetros amostrais são calculados a partir dos conjuntos de amostras, que são os resultados da pesagem de um número definido de amostras (25 pesagens por cada fase de enchimento). Estas pesagens não devem ser confundidas com as pesagens de IPC. Este estudo foi efetuado para os 3 lotes de validação.

3.5.4. Teste VP2 – Doseamento e uniformidade de dosagem de SA

O Doseamento da SA para uma amostra é calculado pelo mesmo método utilizado no VP1. A avaliação dos resultados deste teste foi realizado para o 1º lote de validação (10 amostras por cada fase de enchimento). No primeiro lote de validação a uniformidade de doseamento foi demonstrada por Uniformidade de conteúdo através do seguinte procedimento:

- Ensaio de Doseamento da SA (equivalente ao ensaio do VP1) para todas as doses unitárias.
- Cálculo dos valores de aceitação (AV) utilizando as fórmulas descritas na Pharmacopeia [30].

Para o 2º e 3º lotes de validação foi utilizado o método de uniformidade de dosagem pela variação de massa com o seguinte procedimento:

- Medição da massa total de uma amostra individual (dose unitária).
- Ensaio de Doseamento de SA (equivalente ao ensaio do VP1) para a mesma amostra (dose unitária) individual.
- Pressuposição que a concentração de SA por massa é uniforme, isto é, que o teor de SA (dose) para duas amostras com a mesma massa individual é igual, e se as massas individuais diferirem. A quantificação de SA é calculada para equação 3.3 Em que x_i representa o conteúdo individual estimado para uma dose unitária testada, w_i representa a massa individual total da amostra (dose unitária), A representa o conteúdo

de substância ativa para o ensaio de doseamento de SA realizado para uma amostra; \bar{W} representa a média das massas individuais testadas.

$$xi = wi * \frac{A}{\bar{W}} \quad (3.3)$$

3.5.5. IPC – fase 2 (controlo estatístico do processo de enchimento, estanquicidade)

A segunda fase de controlo do processo verifica o controlo estatístico das massas individuais e a estanquicidade dos frascos após o fecho assético e toma o seguinte procedimento:

- Pesagem de 4 frascos de 15 em 15 minutos (2 frascos provenientes de cada roda doseadora) para o controlo estatístico de massas;
- Pesagem de 24 frascos de 2h em 2h (12 frascos de cada roda doseadora) para o controlo estatístico de massas;
- Teste de estanquicidade para 5 frascos no início do enchimento, para 2 frascos após uma intervenção significativa no sistema de capsulagem e 2 para frascos de 1h em 1h.
- No início do enchimento é controlada também a esterilidade das amostras após o processo de enchimento assético realizando um ensaio de esterilidade para 5 amostras por dia de enchimento utilizando um procedimento similar ao ensaio de esterilidade do teste VP3.

Os dados do controlo estatístico de massas realizado na 2ª fase de IPC não fazem parte desta dissertação, mas obtiveram-se resultados conforme ($C_p \geq 1,00$ para os 3 lotes de validação).

O teste de estanquicidade consiste em submergir os frascos de amostra numa solução de azul metileno numa câmara de vácuo e posteriormente verifica-se se existe presença de líquido no interior dos frascos através de uma inspeção visual. Para atingir os critérios de aceitação são necessários resultados conformes para todos os frascos de amostra (geralmente 5).

3.5.6. Teste VP3 – Avaliação final de qualidade do produto acabado

Na avaliação final de qualidade de produto acabado são verificados vários parâmetros do produto para os 3 lotes de validação e comparados com as especificações do mesmo. A identificação de SA é feita pelo método realizado no VP1 e por cromatografia em camada fina (TLC).

É feita também a identificação do Citrato através de uma reação colorimétrica e a identificação do Sódio através de uma reação de precipitação.

A massa média e uniformidade de massa é calculada pelo mesmo procedimento que o VP2. O doseamento de SA é calculado como no teste VP1 e a uniformidade de doseamento foi calculado pela variação de massa.

O pH é medido após reconstituição das amostras em água purificada através de medição do potencial elétrico das amostras (potenciometria).

O teor em água é medido através de uma determinação coulométrica utilizando o método de Karl Fischer para uma amostra de 300 mg de produto.

O teste de seringabilidade consiste num teste prático após reconstituição da amostra utilizando uma seringa descartável e agulha de espessura definida (0,8mm).

Por fim é feito também um ensaio de esterilidade do produto utilizando o seguinte procedimento:

- Preparação de 20 tubos contendo meio FTM (meio líquido de tioglicolato).
- Preparação de 20 tubos contendo meio TSB (meio de hidrolisado de caseína e de soja) e enzima penicilinase.
- Adição de 150mg de produto a cada um dos tubos e para todas as amostras.
- Incubação de 20 amostras e monitorização do crescimento de microrganismos durante 14 dias em estufas de incubação de 20-25°C para os tubos com FTM e 30-35°C para os tubos com TSB.

3.6. Validação de Limpeza para o Equipamento que contacta diretamente com o produto

O primeiro passo da Validação de Limpeza é a seleção dos equipamentos amostrados. Como referido anteriormente os equipamentos que passam pelo mesmo processo de limpeza podem ser agrupados e validados pela aprovação da validação de limpeza para os equipamentos que representem um caso de “pior-cenário”. Os critérios utilizados para a seleção destes equipamentos foram os seguintes:

- Contacto com o produto e avaliação de exposição.
- Dificuldade de limpeza (regularidade de superfícies, material e processo manual/automático).
- Frequência de utilização (selecionam-se os mais utilizados).
- Área (selecionam-se os maiores).

Foram selecionados para a avaliação as peças da máquina de enchimento que contactam diretamente com o produto (depósitos de pó, componentes das rodas doseadoras e cone de ligação assética ao reservatório de mistura) e o reservatório de mistura.

O passo seguinte da validação de limpeza é a seleção dos produtos avaliados que representam um cenário “pior-caso”. Os critérios de seleção são os seguintes:

- Toxicidade, baseada no PDE do produto A (contaminante).
- Solubilidade das substâncias em água.
- Forma galénica.
- Potência da SA (Concentração) no produto A.
- Frequência de produção do produto A.
- Tamanho do lote do produto B (contaminado). É selecionado o menor lote, onde a contaminação teria um impacto superior.

Os testes de amostragem podem ser realizados através de monitorização de superfícies com *swabs* (como se fez para os resíduos de SA) ou por enxaguamento e análise da água de lavagem por TOC (como se fez para os resíduos de agentes de limpeza).

No protocolo de validação de limpeza devem ser definidos os equipamentos (grupos de equipamentos) que pertencem à validação em estudo, o procedimento de limpeza utilizado, a seleção dos equipamentos “pior-caso” (Anexo G: Figuras G1 e G2) para validação, definição dos pontos críticos de amostragem (como exemplificado no Anexo G: Figuras: G14-G17), a descrição dos testes, as áreas das superfícies de contacto dos equipamentos com o produto (SCEP) e o cálculo dos limites de aceitação. Os equipamentos/peças utilizados no cálculo das SCEP constam no anexo G (Figuras G3-G13).

Na avaliação visual são verificados os seguintes parâmetros do equipamento após o processo de limpeza:

- Se os componentes desmontados foram lavados e secos;

- Ausência de resíduos de pó (produto) em toda a área, nas soldaduras, nos rebordos e sulcos;
- Ausência de mancha, dedadas, restos de gordura e humidade em toda a área, nas soldaduras, nos rebordos e sulcos;
- Ausência de odores;
- A área de trabalho (sala) está limpa e arrumada;
- Ausência de escoriações mecânicas;
- Ausência de fibras, borracha ou tecidos.

A avaliação de resíduos de agentes de limpeza foi feita por análise TOC (Análise de Carbono Total) das amostras resultantes do enxaguamento das peças de amostra em água para injetáveis (com baixo teor de TOC).

Começam-se por calcular as áreas SCEP (superfícies de contato entre equipamento e produto) dos equipamentos e os limites de resíduo de superfície (LRS) e resíduo aceitável (LRA) utilizando as equações 3.4, 3.5 em que MDd (*Maximum Daily dose*) de B representa a máxima dose diária recomendada do produto B (7200 mg) e PDE (*Permitted Daily Exposure*) a dose máxima permitida de exposição. O lote de B representa o menor lote produzido (4400g). Utilizou-se o valor de LRA da avaliação de resíduos de SA também como critério da avaliação de resíduos de agentes de limpeza.

O PDE é calculado a partir do valor de NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) da SA utilizando a equação 3.6 em que F1, F2, F3, F4 e F5 representam fatores de correção de incertezas para as amostragens feitas e tomam respetivamente os valores 12, 10, 5, 5 e 1.

$$LRS\left(\frac{\mu g}{cm^2}\right) = \frac{LRA\left(\frac{\mu g}{g}\right) * Lote\ de\ B(g)}{SCEP\ (cm^2)} \quad (3.4)$$

$$LRA\ \frac{\mu g}{g} = \frac{PDE\ de\ A\ \left(\frac{mg}{dia}\right)}{MDd\ de\ B\ (mg)} \quad (3.5)$$

$$PDE\ \left(\frac{mg}{dia}\right) = \frac{NOAEL\ \left(\frac{mg}{kg\ dia}\right) * Peso\ de\ adulto\ (kg)}{F1 * F2 * F3 * F4 * F5} \quad (3.6)$$

Em caso de o LRA for superior ao valor de 10 ppm, como é o caso considerando a NOAEL da SA do produto A (1000mg/kg/dia), o valor de 10 ppm representa o valor do LRA [37].

Limite Analítico

Após o cálculo de LRS e LRA, procede-se ao cálculo do Limite Analítico (LA), que é o limite que a amostragem realizada deve obedecer [37, 42] que pode ser calculado pela equação 3.7 quando a amostragem é feita com zaragatoas/swabs ou pela equação 3.8 quando a amostragem é efetuada com solvente de lavagem, em que:

$$LA\ \left(\frac{\mu g}{mL}\right) = LRS * ASA * \frac{FR}{VS} * FTOC \quad (3.7)$$

$$LA\ \left(\frac{\mu g}{mL}\right) = LRS * ASL * \frac{FR}{VL} * FTOC \quad (3.8)$$

- ASA representa a área de superfície de amostragem em cm^2 na descrição da recolha de amostra é definida uma ASA de $100cm^2$;
- FR representa um fator de recuperação para a extração da zaragatoa da SA com o solvente estudado;
- VS representa o volume de solvente em ml e foi definido como 25ml;

- VL representa o volume de solvente de lavagem em mL e foi definido como 2000ml;
- ASL representa a área de superfície de lavagem que foi considerada 30% da SCEP.

Nas equações 3.7 e 3.8 FTOC representa a percentagem de Carbono que para o teste de resíduos de agente de limpeza foi estimado o valor de 34% para o agente de limpeza utilizado. No caso de se utilizar outro método como o HPLC na identificação de SA, o fator FTOC não é aplicado na equação 3.7.

Por fim são realizadas as amostragens e comparados os valores dos testes de resíduos de SA e agentes de limpeza com os respectivos Limites Analíticos. Não foi possível a realização das amostragens para Validação de Limpeza, no entanto este trabalho deve ser terminado de forma a evidenciar que o processo de limpeza dos equipamentos é eficaz e constante. É necessária a execução desta validação e obtenção de resultados conformes para 3 operações de limpeza consecutivas para admitir os pressupostos da Análise da FMEA do equipamento após aplicação de medidas.

3.7. Metodologia Estatística

3.7.1. Normalidade

Uma das distribuições bastante importante na Garantia de Qualidade é a Distribuição Normal que é representada pela curva de *Gauss* e descrita pelos parâmetros: média e desvio padrão.

Inicialmente no tratamento estatístico dos dados é necessário demonstrar que estes apresentam um Distribuição Normal. Foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnof para verificar Normalidade as distribuições das amostras e recorreu-se também a métodos gráficos.

3.7.1.1. Teste de *Kolmogorov-Smirnof*

Este teste consiste na verificação, do ajustamento, para a variável em estudo, das funções de distribuição das amostras e da população [respetivamente $F_0(X_i)$ e $S(X_i)$], que foi estimada pelo conjunto de amostras. O procedimento do teste envolve os seguintes passos:

- Definição da Hipótese pelas equações 3.9 e 3.10:

$$H_0: F(X_i) = F_0(X_i), \text{ para todos os valores da variável} \quad (3.9)$$

$$H_1: F(X_i) \neq F_0(X_i), \text{ para pelo menos um valor da variável;} \quad (3.10)$$

- Extrair da população uma amostra aleatória de dimensão n.
- Ordenar os valores de X_i por ordem crescente e sem repetição de valores designando por X_i a observação de ordem i.
- Calcular os valores para $S(X_i)$, $F_0(X_i)$ e $|S(X_i) - F_0(X_i)|$.
- Calcular o valor da Estatística de teste D definida pela equação 3.11

$$D = \sup_{X_i} |S(X_i) - F_0(X_i)| \quad (3.11)$$

- Definir o nível de significância α (Para todo o tratamento estatístico definiu-se $\alpha=5\%$).
- Definir o valor crítico da estatística de teste D (D_{crit}) baseado na dimensão da amostra considerada. Os valores críticos de D foram calculados pela tabela de Lilliefors [35], pois os parâmetros da população foram estimados a partir dos dados que constituem a amostra.
- Comparar o valor de D e (D_{crit}).

- Decisão: se $D < D_{crit}$, não se rejeita H_0 e admite-se que a distribuição amostral é aproximadamente Normal. Se a condição não se verificar, rejeita-se H_0 , concluindo que a distribuição da amostra não é Normal.
- Graficamente representa-se $F_0(X_i)$ e $S(X_i)$ para se observar a proximidade à distribuição Normal representada por $S(X_i)$.

3.7.2. Análise de Variância

A ANOVA (Análise de Variância) como referido anteriormente foi a ferramenta estatística utilizada para averiguar a significância das diferenças entre os parâmetros dos conjuntos de amostras. Esta análise permite fracionar a variabilidade total dos dados amostrais pelos componentes individuais estudados que causam a variabilidade. No fim determina-se que componentes são estatisticamente significativos.

Método OneWay ANOVA

O objetivo é estudar o efeito de um fator (A) a vários níveis (a) pela execução de experiências replicadas um número definido de vezes (n), totalizando um número total de observações ($N = an$). O conjunto de observações pode ser descrito pelo modelo de efeitos fixos para o estudo de um fator dado pela equação 3.12 em que:

- Y_{ij} representa o valor de uma observação independente e Normalmente distribuída com média μ_i e variância homogênea σ^2 ;
- μ_i representa o valor esperado do grupo de observações para o nível i do fator A ($i = 1, 2, \dots, a$);
- μ representa a média global do conjunto de observações;
- τ_i é um parâmetro correspondente ao efeito do nível i para o fator A;
- ε_{ij} representa uma variável aleatória Normalmente distribuída com valor esperado nulo e variância constante σ^2 .

$$Y_{ij} = \mu_i + \varepsilon_{ij} = \mu + \tau_i + \varepsilon_{ij} \quad (3.12)$$

Definição da Hipótese:

$$H_0: \tau_1 = \tau_2 = \dots = \tau_a = 0$$

$$H_1: \tau_i \neq 0, \text{ para pelo menos um nível } i$$

Para construção da Tabela ANOVA são utilizadas as equações 3.13, 3.14 que representam respetivamente a variação total (SST) das amostras e a variação entre os níveis do fator estudado (SSB) e em que:

$$SST = \sum_{\substack{1 \leq i \leq a \\ 1 < j < n}} (Y_{ij} - \bar{Y}_{..})^2 = \sum_{\substack{1 \leq i \leq a \\ 1 < j < n}} (Y_{ij})^2 - \frac{(Y_{..})^2}{N} \quad (3.13)$$

$$SSB = \sum_{i=1}^a \left(\frac{Y_{i.}^2}{n} - \frac{(Y_{..})^2}{N} \right) \quad (3.14)$$

- y_{ij} representa o valor da observação para o nível i, experiência j;
- $\bar{Y}_{..}$ representa o valor esperado para o conjunto total de observações.
- $Y_{..}$ representa a soma dos valores de todas as observações.
- $Y_{i.}$ representa a soma dos valores das observações para o nível i.

Para a construção da ANOVA usam-se ainda a equação 3.15 para o cálculo dos graus de liberdade totais, do fator e do erro em que SSW representa a variação residual ou de erro; a equação 3.16 para o cálculo da estatística de teste F_0 em que MSB e MSW representam os desvios quadráticos médios para (a-1) graus de liberdade para o fator A e (N-a) graus de liberdade para o erro.

$$\begin{aligned} (N - 1) &= (a - 1) + (N - a) \\ (SST &= SSB + SSW) \end{aligned} \quad (3.15)$$

$$F_0 = \frac{MS_B}{MS_W} \quad (3.16)$$

Se os pressupostos da variância forem válidos, a variância pode ser calculada pela equação 3.17.

$$\sigma^2 = MS_W = \frac{SS_W}{(N-a)} \quad (3.17)$$

Admitiram-se que os pressupostos matemáticos e da respetiva análise de variância eram válidos, no entanto é conveniente a verificação destes pressupostos, nomeadamente a independência e normalidade dos erros assim como os parâmetros da distribuição dos resíduos. Os resíduos são estimativas do erro experimental e análise dos mesmo permite verificar os pressupostos da análise e variância.

A equação 3.18 pode ser deduzida da equação 3.12 e é utilizada no cálculo dos resíduos para desenho de experiências com um fator.:

$$\hat{y}_{ij} = \hat{\mu}_i = \bar{Y}_i. \quad (3.18)$$

A análise de resíduos deve incluir:

- Normalidade (Testada novamente através do Teste de Kolmogorov-Smirnof)
- Independência (Verificação de padrões ou tendências, pela análise de resíduos pela ordem de experiências).
- Variância constante (Verifica-se graficamente a variância representando os resíduos em função dos valores esperados).

Método TwoWay ANOVA

O objetivo é estudar o efeito de 2 fatores (A e B) a vários níveis (a e b) assim como a interação entre fatores a vários níveis (ab) pela execução de experiências replicadas um número definido de vezes (n), totalizando um número total de observações ($N = abn$) [35]. O conjunto de observações pode ser descrito pelo modelo de efeitos fixos para desenho de experiências com 2 fatores dado pela equação 3.19) em que:

$$Y_{ijk} = \mu + \tau_i + \beta_j + \gamma_{ij} + \varepsilon_{ijk} \quad (3.19)$$

- Y_{ijk} representa o valor da observação da replica k ($k = 1, 2, \dots, n$), para o nível i do fator A ($i = 1, 2, \dots, a$) e nível j do fator B ($j = 1, 2, \dots, b$).
- μ representa a média global das observações;
- τ_i é um parâmetro correspondente ao efeito do nível i para o fator A;
- β_j é um parâmetro correspondente ao efeito do nível j para o fator B;
- γ_{ij} é um parâmetro correspondente ao efeito da interação entre os fatores A e B;
- ε_{ijk} representa uma variável aleatória Normalmente distribuída com valor esperado nulo e variância constante σ^2

Definição das Hipóteses pelas equações 3.20 – 3.26):

$$H_0: \tau_1 = \tau_2 = \dots = \tau_a = 0 \quad (3.20)$$

$$H_1: \tau_i \neq 0, \text{ para pelo menos um nível } i \quad (3.21)$$

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_b = 0 \quad (3.23)$$

$$H_1: \beta_j \neq 0, \text{ para pelo menos um nível } j \quad (3.24)$$

$$H_0: \gamma_{ij} = 0 \text{ para qualquer par } (i, j) \quad (3.25)$$

$$H_1: \gamma_{ij} \neq 0, \text{ para pelo menos um par } (i, j) \quad (3.26)$$

Para construção da Tabela ANOVA são utilizadas as equações 3.27, 3.28, 3.29 e 3.30 para os somatórios da variação total, entre níveis do fator A, entre níveis do fator B e entre combinações de níveis i e j dos fatores A e B em que:

$$SST = \sum_{\substack{1 \leq i \leq a \\ 1 \leq j \leq b \\ 1 \leq k \leq n}} (Y_{ijk})^2 - \frac{(Y_{...})^2}{abn} \quad (3.27)$$

$$SSA = \sum_{i=1}^a \left(\frac{Y_{i..}^2}{bn} \right) - \frac{(Y_{...})^2}{abn} \quad (3.28)$$

$$SSB = \sum_{j=1}^b \left(\frac{Y_{.j.}^2}{an} \right) - \frac{(Y_{...})^2}{abn} \quad (3.29)$$

$$SSAB = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \left(\frac{Y_{ij.}^2}{n} \right) - \frac{(Y_{...})^2}{abn} \quad (3.30)$$

- Y_{ijk} representa o valor da observação da réplica k para o nível i do fator A e o nível j do fator B.
- $Y_{...}$ representa a soma dos valores de todas as observações.
- $Y_{i..}$ representa a soma dos valores das observações do fator A para o nível i.
- $Y_{.j.}$ representa a soma dos valores das observações do fator B para o nível j.
- $Y_{ij.}$ representa a soma dos valores das observações do fator para o nível i.

É utilizada a equação 3.31 para o cálculo dos graus de liberdade dos fatores, interações e erro.

$$(abn - 1) = (a - 1) + (b - 1) + (a - 1)(b - 1) + (ab)(n - 1) \quad (3.31)$$

$$(SST = SSA + SSB + SSAB + SSW)$$

Os passos seguintes da análise de variância são similares ao método OneWay ANOVA, em que as hipóteses nulas são aceites no caso de todos os fatores e interações respeitarem a condição $F < F_{crit.}$

A análise de resíduos também é similar ao método anterior com a exceção que a fórmula para calcular resíduos é deduzida da equação 3.19, resultando na equação 3.32 para o cálculo dos valores esperados e equação 3.33 para o cálculo dos resíduos:

$$\hat{Y}_{ijk} = \hat{\mu} + \hat{\tau}_i + \hat{\beta}_j + \hat{\gamma}_{ij} = \bar{Y}_{...} + \bar{Y}_{i..} - \bar{Y}_{...} + \bar{Y}_{.j.} - \bar{Y}_{...} + \bar{Y}_{ij.} - \bar{Y}_{i..} - \bar{Y}_{.j.} + \bar{Y}_{...} \quad (3.32)$$

$$e_{ijk} = y_{ijk} - \hat{Y}_{ijk} = y_{ijk} - \bar{Y}_{ij.} \quad (3.33)$$

3.7.3. Controlo Estatístico e Capacidade do processo

Carta de Pré-controlo

Para minimização de custos desnecessários, especialmente quando o processo se encontra em fase de ajustes ou afinamento de equipamentos, é por vezes conveniente a utilização de cartas de Pré-Controlo. Estas cartas não devem ser utilizadas em substituição das cartas de controlo.

O procedimento é o seguinte:

- A linha central é o valor médio da especificação dado pela equação 3.34:

$$LC_{PC} = \frac{(LSE + LIE)}{2} \quad (3.34)$$

- Os limites de pré-controlo são os limites da especificação técnica (LSE e LIE)
- São definidas duas novas linhas, PC_S e PC_I , correspondentes aos pontos intermédios entre os limites de especificação e a linha central.
- São definidas 6 áreas (3 acima e 3 abaixo da linha central) que são delimitadas pelas linhas anteriormente traçadas e nomeadas de C a A desde da linha central até para lá das linhas de especificação técnica.
- São marcados os pontos correspondentes aos parâmetros das amostras de uma característica estudada e tomadas decisões conforme regras pré-definidas.

Regras de decisão para as cartas de pré-controlo

- Um ponto na zona A, fora dos limites do pré-controlo (limites de especificação), indica que o processo deve ser suspenso e devem ser feitos ajustes de imediato e feito novo pré-controlo.
- Dois pontos consecutivos na zona B, de um mesmo lado da linha central, indicam que o processo deve ser suspenso e devem ser feitos ajustes de imediato e feito novo pré-controlo.
- Dois pontos consecutivos na zona B, um de cada lado da linha central, indicam que o processo deve ser suspenso e devem ser feitos ajustes de imediato de forma a evitar grandes variações no valor da característica X e deve ser feito novo pré-controlo.
- Um ponto na zona B seguido de um ponto na zona C, indica que a produção deve continuar sem necessidade de ajustamentos.
- Cinco pontos consecutivos na zona C indicam que o processo está suficientemente centrado e estabilizado a um nível satisfatório, podendo prosseguir a produção.

Cartas de Controlo

Foram utilizadas cartas de controlo segundo a metodologia utilizada abaixo descrita e quando um número total de observações foi significativo ($N \geq 100$; $N = nm$ em que m representa o número de amostras de dimensão n:

- Seleciona-se uma característica de qualidade.
- Selecionar o tipo de carta de controlo.
- Recolher m amostras de dimensão n num determinado período de tempo, totalizando um total de N unidades ($N = m * n$) e $N \geq 100$.
- Calcular a estatística de controlo de X para as m amostras (média, desvio padrão, amplitude, variância...).
- Determinar os limites de controlo e a linha central tendo por base as estatísticas calculadas a partir das m amostras.
- Verificar a existência e eliminar os pontos que representam causas especiais de variação.
- Determinar os limites de controlo revistos e a linha central (baseado nas estatísticas calculadas da m amostras menos os pontos eliminados no passo anterior).
- Construir a carta de controlo revista.
- Verificar a existência de apenas causas comuns de variação no processo.

Para o cálculo dos limites de controlo das cartas da média e do desvio padrão foram utilizadas as equações 3.35 e 3.36 para a carta de controlo da média, as equações 3.37, 3.38 e 3.39 para a carta de controlo do desvio padrão a equação 3.40 de estimativa do desvio padrão em que:

$$(LC_X) = \bar{\bar{X}} \quad (3.35)$$

$$LSC_X \text{ e } LIC_X = \bar{\bar{X}} \pm A3 * \bar{S} \quad (3.36)$$

$$LC_S = \bar{S} \quad (3.37)$$

$$LSC_S = B4 * \bar{S} \quad (3.38)$$

$$LIC_S = B3 * \bar{S} \quad (3.39)$$

$$\hat{\sigma} = \frac{\bar{S}}{c4} \quad (3.40)$$

- $\bar{\bar{X}}$ representa a média das médias das m amostras.
- \bar{S} representa a média dos desvios amostrais das m amostras.
- LC_X , LSC_X e LIC_X representam respetivamente o limite central, superior e inferior de controlo da carta da média.
- LC_S , LSC_S e LIC_S representam respetivamente o limite central, superior e inferior de controlo da carta do desvio padrão.
- A3, B3, B4 e c4 representam fatores tabelados e dependentes da dimensão de amostra n [35].
- $\hat{\sigma}$ representa a estimativa do desvio padrão

Capacidade

Para o estudo da capacidade do processo que permite verificar se um processo é capaz e se se encontra centrado entre as especificações calcularam-se os índices de capacidade do processo Cp e Cpk utilizando as equações 3.41 e 3.42), sendo que o último avalia a capacidade do processo e o desvio da média em relação ao valor nominal.

$$Cp = \frac{LSE - LIE}{6\sigma} \quad (3.41)$$

$$Cpk = \text{mínimo}(CpkS; CpkI) = \text{mínimo}\left(\frac{LSE - \bar{\bar{X}}}{3\sigma}, \frac{\bar{\bar{X}} - LIE}{3\sigma}\right) \quad (3.42)$$

Para especificações bilaterais como são os casos de estudo um $Cp \geq 1$ ou $Cpk \geq 1$ indicam processos satisfatórios, um $Cp \geq 1,33$ ou $Cpk \geq 1,33$ indicam processos capazes. Ainda se pode concluir que o processo se encontra centrado no valor nominal quando se verifica a condição dada pela equação 3.43:

$$CpkS = CpkI \quad (3.43)$$

4. Discussão de Resultados

4.1. Análise de Risco

4.1.1. FMEA para o estudo da possibilidade de contaminação microbiológica através da entrada de materiais na APA

Ao analisar a tabela 4.1 conclui-se que o maior risco de contaminação na entrada de materiais está associado aos materiais provenientes das antecâmaras de material na passagem de Classe C para Classe B mediante uma desinfecção de superfícies inadequada.

Este processo não é monitorizado diretamente e não está no momento validado nem descrito. Atribui-se um fator de severidade de 2, devido à entrada do material ser para classe B, onde não existe contacto direto com o produto e porque o material posteriormente ainda sofre uma desinfecção aérea. Se o material se destinar à classe A, onde existe uma maior exposição do produto, ainda é desinfetado de novo à entrada da mesma.

O fator de Ocorrência foi classificado em 2, conforme os dados do histórico do processo e que se podem justificar pela natureza do processo de desinfecção nas antecâmaras de material (não automatizado e executado por intervenção humana) e devido à existência de materiais de superfícies mais irregulares que apresentem maior dificuldade na limpeza.

Foi atribuído um fator de Detecção de 3 devido à inexistência de monitorização microbiológica das superfícies dos materiais após o processo de desinfecção (apenas o material que se destina à Classe A é monitorizado microbiologicamente às superfícies antes da produção) e a ausência da descrição do procedimento e Validação do mesmo. No entanto existem monitorizações regulares e durante o *Media-Fill* ao fardamento e luvas dos operadores da APA.

O valor do RPN deste modo de falha é 12 o que representa um risco de nível médio ($6 < \text{RPN} < 18$).

Decisão:

Descrever o procedimento de Desinfecção em estudo; efetuar a Validação do desse procedimento desinfecção na entrada nas APAs de materiais provenientes das antecâmaras de material mediante desinfecção de superfícies; elaboração de um protocolo com o procedimento e critérios de amostragem compatível com as GMP; formação aos operadores dos procedimentos descritos.

Tabela 4.1 FMEA para o estudo da possibilidade de contaminação microbiológica através da entrada de materiais na APA (parte 1/2).

Parâmetro	Efeitos	S	Modos de Falha	O	Controles atuais	D	RPN
Esterilização/ Despirogenação	Esterilização deficiente dos frascos	3	Avaria no sistema de aquecimento do túnel.	1	Alarme com paragem para temperaturas fora dos limites. Monitorização de todas as fases de esterilização.	1	3
			Velocidade do túnel não suficiente para garantir a esterilização /despirogenação de toda a carga.	1	Registo das condições de operação do túnel. Validação anual para todas as cargas.	1	3
	Esterilização em autoclave deficiente (materiais usados em classe A)	3	Avaria no sistema de aquecimento ou pressão da autoclave.	1	Existência de alarmes com paragem. Registo de todas as fases do ciclo de esterilização.	1	3
			Parâmetros do ciclo de esterilização inadequados para garantir a eficácia da esterilização da carga.	1	O autoclave possui registo que é anexado ao registo de lote comprovando as condições definidas. As condições são validadas anualmente para todas as cargas.	1	3
	Esterilização em autoclave deficiente (materiais usados em classe B)	2	Avaria no sistema de aquecimento ou pressão da autoclave.	1	Existência de alarmes com paragem. Registo de todas as fases do ciclo de esterilização.	1	2
			Parâmetros do ciclo de esterilização inadequados para garantir a eficácia da esterilização da carga.	1	O autoclave possui registo que é anexado ao registo de lote comprovando as condições definidas. As condições são validadas anualmente para todas as cargas.	1	2

Tabela 4.1 FMEA para o estudo da possibilidade de contaminação microbiológica através da entrada de materiais na APA (parte 2/2).

Parâmetro	Efeitos	S	Modos de Falha	O	Controlos atuais	D	RPN
Desinfecção	Materiais Provenientes das antecâmaras (Desinfecção deficiente). Classe C → Classe B	2	Não cobrir de desinfetante toda a superfície de todos os materiais. Não aplicar a quantidade e tempo para a desinfecção ser eficaz.	2	Alguns materiais têm invólucros que são retirados. Não há contacto dos operadores do exterior com os do interior. Qualificação e Requalificação de operadores. Exposição da carga a Desinfecção aérea. Modo de Proceder na APA descrito. Monitorização de fardamento (luvas) regular. Validação da Desinfecção aérea.	3	12
	Materiais Provenientes das antecâmaras (Desinfecção deficiente). Classe B → Classe A	3	Procedimento inadequado de retirada de invólucro ou desinfecção dos materiais na entrada de classe A.	2	Formação anual. Monitorização microbiológica do ambiente. Monitorização de superfícies ao fardamento. Procedimento de Desinfecção descrito. Qualificação e Requalificação de Operadores.	1	6
Transporte	Material proveniente da autoclave: Contaminação no transporte de materiais de Classe A através de Classe B	3	Falta de integridade nos sacos de esterilização. Existência de contacto de superfícies dos materiais com o ambiente,	1	Os materiais são retirados dos respetivos invólucros apenas na classe A. Utilização de um carro de transporte de material com fluxo laminar. Autoclave de dupla porta que não permite a abertura simultânea.	1	3
Contaminação de material após entrada de	Contaminação dos materiais nas APAs	3	Perda de integridade dos invólucros dos materiais. Aquisição de contaminação microbiana no exterior por limpeza e desinfecção insuficiente ou excesso de materiais.	2	Tempo de armazenamento das fardas e rolhas está validado. Os restantes materiais são retirados e novamente colocados em cada semana de trabalho. Limites definidos para as quantidades de materiais admitidos na APA.	1	6

Análise da FMEA para o estudo da possibilidade de contaminação microbiológica devido à entrada de materiais na APA após aplicação de medidas (tabela 4.2):

Verifica-se que o modo de falha associado aos materiais provenientes das antecâmaras de material na passagem de Classe C para Classe B por uma desinfecção de superfícies inadequada continua com um risco de nível médio. Este processo está em validação e obteve resultados conformes no 1º de 3 ensaios realizados para as antecâmaras de 2 APAs (UP e UC).

Os fatores atribuídos para o nível de Severidade e Ocorrência são os mesmos que anteriormente (tabela 4.1). Atribui-se um fator de Detecção de 2. Esta redução deve-se à elaboração do protocolo e início da Validação do processo de Desinfecção na entrada de materiais nas APAs através de ensaios de esterilidade que monitorizam o processo de desinfecção, sendo feita a amostragem das cargas antes e depois do processo de Desinfecção. Foram obtidos resultados conformes para o 1º de 3 testes consecutivos de forma a validar o método. Para além disto a descrição dos procedimentos de desinfecção e formação dos operadores, minimizará o risco de ocorrência do modo de falha e poderá facilitar a facilidade com que uma falha no processo de desinfecção possa ser identificada.

Foi feita Qualificação e é feita requalificação de operadores incluindo formações técnicas sobre Modo de Proceder, métodos de Desinfecção e operação de equipamentos de desinfecção aérea. Posteriormente faz-se ainda a monitorização do fardamento regular dos operadores das APAs. Conclui-se que apesar de o risco ter diminuído (RPN=8) através da diminuição do fator de Detecção, continua a ser um risco de nível médio (RPN>6) e deve-se continuar a estudar o modo de falha com o intuito de minimizar o risco. Os restantes modos de falha encontram-se controlados pois verificam a condição RPN ≤6 significando que representam um risco baixo conforme a escala de nível de risco utilizada.

É necessário terminar a Validação - Execução dos restantes ensaios de avaliação microbiológica na entrada de materiais pelas antecâmaras de material via desinfecção (ensaio para mais 2 entradas de material). De forma a diminuir ainda mais o risco de contaminação as seguintes medidas são sugeridas:

- Instalação e Validação de uma unidade de desinfecção aérea na câmara de passagem da zona de lavagem para a APA, de forma a diminuir a quantidade de materiais que entram e saem da APA pelas antecâmaras de material e assim minimizar o fator de ocorrência deste modo de falha.
- Implementar uma monitorização microbiológica de superfícies regular (6-12 meses) para os materiais que entram com mais frequência nas APAs pelas antecâmaras de material e/ou que representem um cenário “pior-caso”.

Tabela 4.2 FMEA para o estudo da possibilidade de contaminação microbiológica através da entrada de materiais na APA após aplicação de medidas.

Parâmetro	Efeito	Modo de Falha	Controlos atuais (novos)	D	Novo RPN	RPN antigo
Entrada de material - Desinfecção	Materiais provenientes das antecâmaras (Desinfecção deficiente). Classe C → Classe B	Não cobrir de desinfetante toda a superfície de todos os materiais. Não aplicar quantidade e tempo necessários para a desinfecção ser eficaz.	Alguns materiais têm invólucros que são retirados. Não há contacto dos operadores do exterior com os do interior. Modo de Proceder e de Desinfecção descritos. Exposição da carga à Desinfecção aérea. Qualificação e Requalificação de operadores. Validação da Desinfecção aérea. Validação do método de entrada de materiais por desinfecção de superfícies.	2	8	12

4.1.2. FMEA para o estudo do risco possibilidade de contaminação microbiológica por intervenção humana

Tabela 4.3 FMEA para o estudo da possibilidade de contaminação microbiológica por intervenção humana (parte 1/2).

Parâmetro	Efeitos	S	Modos de Falha	O	Controlos atuais	D	RPN
Intervenção Humana	Contaminação em classe A	3	Contaminação na montagem da máquina de enchimento.	2	Formação. Procedimento de montagem descrito. Monitorização microbiológica e de partículas do ar durante a montagem da máquina. Monitorização de fardamento (luvas). Ensaio de esterilidade do produto.	2	12
			Contaminação na fase de pesagem/preparação.	2	Utilização de luvas através de sistemas RABS, criando uma barreira física parcial entre operador e produto. Abertura de embalagens, manipulação das matérias-primas e pesagens efetuadas sob fluxo laminar. As matérias-primas são colocadas num recipiente fechado antes de saírem de baixo do fluxo laminar. Ensaio de esterilidade do produto. Monitorização do ar durante a preparação/ pesagem.	1	6
			Contaminação numa intervenção.	2	Formação. Monitorização microbiológica do ar e fardamento (luvas) após qualquer intervenção em classe A. Simulação de Processo assético. Sistema em linha automático para a esterilização dos frascos, enchimento do pó, rolhagem e capsulação. Ensaio de esterilidade do produto.	1	6
			Contaminação das luvas e disseminação.	2	Formação incluindo a desinfeção periódica das luvas e sempre antes de uma intervenção em classe A.	1	6
			Formação insuficiente na técnica assética.	2	Qualificação e Requalificação de operadores.	1	6

Tabela 4.3 FMEA para o estudo da possibilidade de contaminação microbiológica por intervenção humana (parte 2/2).

Parâmetro	Efeitos	S	Modos de Falha	O	Controles atuais	D	RPN
Intervenção Humana	Contaminação do fardamento na classe B	2	Técnica de vestir incorreta. Utilização incorreta das peças de fardamento.	2	Formação anual incluindo temas como higiene e fardamento. Requalificação do fardamento com periodicidade definida. Monitorização diária microbiológica do fardamento.	1	4
			Falta de higiene.	1			2
			Falta de integridade das fardas.	1	Verificação diária aquando do fardamento.	1	2
	Contaminação em classe B	2	Excesso de movimentação. Falta de organização de operações. Entrada e saída de operários sem cuidados de controlo da contaminação.	2	Formação anual incluindo Modo de Proceder na APA e GMP. Requalificação de operários. Entrada e saída só pelos vestiários equipados com sistema de retardamento de abertura de portas.	1	4
Intervenção Humana	Contaminação dos operadores das classes C e D	1	Entrada de pessoas não autorizadas.	2	Existência de lista de operários e colaboradores qualificados para entrar na APA. Entrada e saída controlada por "logbook". Estabelecimento de regras para entrada de pessoas não qualificadas. Sinalização visual de áreas exclusivas aos operários do setor.	1	4
			Contaminação dos materiais que vão ser esterilizados e outros materiais que contactam com o produto.	3	Estes operários possuem fardamento próprio e separado do fardamento da zona intermédia. Monitorização periódica do fardamento (luvas) avaliado no cenário "pior caso".	2	6
Intervenção Humana	Contaminação entre operadores	2	Cruzamento de pessoas nas entradas e saídas.	1	Os vestiários de entradas são separados dos vestiários de saída.	1	2

Análise da FMEA para o estudo da possibilidade de contaminação microbiológica por intervenção humana (Tabela 4.3).

O maior risco de contaminação microbiológica por intervenção humana está associado à contaminação da máquina de enchimento durante o procedimento de montagem. A Severidade do modo de falha é justificada pela natureza da operação (enchimento, fase crítica, zona de classe A e onde ocorre exposição do produto e contacto do equipamento com o mesmo).

A montagem da máquina envolve bastante intervenção humana na manipulação dos equipamentos e suas peças que foram previamente lavados e esterilizados. A montagem da máquina de enchimento é feita por operadores qualificados que utilizam fardamento e luvas estéreis e durante esta, os equipamentos são mantidos sempre na área classificada como Classe A. Consequentemente e baseado no histórico de processos foi atribuído um fator de Ocorrência de 2.

É feita monitorização microbiológica e de partículas ao ambiente (contador de partículas e placas de sedimentação) e monitorização microbiológica do fardamento (luvas), no entanto não é feita monitorização microbiológica direta das superfícies do equipamento, o que justifica atribuir ao fator de Detecção o valor de 2 para este modo de falha. Concluindo calculou-se o valor do RPN que é igual a 12, representando um risco de nível médio. Os restantes modos de falham encontram-se controlados pois respeitam a condição $RPN \leq 6$.

Análise da FMEA para o estudo da possibilidade de contaminação microbiológica por intervenção humana após a aplicação de medidas (tabela 4.4).

Tabela 4.4 FMEA para o estudo da possibilidade de contaminação microbiológica por intervenção humana após aplicação de medidas.

Parâmetro	Efeito	Modos de Falha	Controlos atuais (novos)	D	Novo RPN	RPN antigo
Intervenção Humana	Contaminação em classe A	Contaminação na montagem da máquina de enchimento.	Formação. Procedimento de montagem descrito. Monitorização microbiológica do ar durante a montagem da máquina. Ensaio de esterilidade do produto. Monitorização do fardamento Ensaio de avaliação da esterilidade após a montagem da máquina.	1	6	12
		Contaminação na fase de pesagem/preparação.	Utilização de luvas através de sistema RABS com mangas , criando uma barreira física entre operador e produto. Abertura de embalagens, manipulação das matérias-primas e pesagens efetuadas sob fluxo laminar. As matérias-primas são colocadas num recipiente fechado antes de saírem debaixo do fluxo laminar. Ensaio de esterilidade do produto. Monitorização do ar durante a preparação/ pesagem.	1	3	6

Na nova avaliação de risco dos modos de falha apresentado na Tabela 4.4, os fatores de Severidade e Ocorrência não se alteraram em relação à análise anterior. Para o fator de Detecção foi atribuído o valor de 1, pois com a utilização do protocolo de ensaio de avaliação de esterilidade após a montagem da máquina e a implementação desta monitorização com uma periodicidade definida permite estabelecer um controlo maior na monitorização microbiológica da montagem que anteriormente não incluía a monitorização das superfícies do equipamento após a

montagem, mas sim apenas a monitorização do ambiente. O RPN do modo de falha reduziu para 6, indicando um nível baixo de risco após a aplicação das medidas preventivas.

Durante este período foi também melhorado o sistema RABS da fase de preparação que se encontrava incompleto que consistia num acrílico com orifícios que permitiam o acesso aos operadores que utilizavam luvas esterilizadas. Recentemente o acrílico foi equipado com mangas fixadas ao acrílico separando completamente o operador da matéria-prima aquando da operação de pesagem e preparação da carga como pretendido inicialmente. Estas novas mangas diferem da linha 1 da UP em que as luvas são descartáveis das mangas que são permanentemente fixadas e na linha 2 toda a “estrutura” é removível. Isto permite minimizar a probabilidade de ocorrência de contaminação microbiológica por intervenção humana nesta fase do processo, obtendo um fator estimado de Ocorrência de 1 e um RPN de 3, menor que o RPN antigo do modo de falha, diminuindo o nível de risco.

Conclui-se que os riscos de contaminação microbiana do produto e equipamento provenientes da intervenção humana se encontrarão controlados após aplicação das CAPA, pois todos os modos de falha verificam a condição $RPN \leq 6$ representando um risco baixo.

Decisão:

É necessária a conclusão do estudo - Execução dos restantes ensaios de avaliação de esterilidade após a montagem do equipamento (2 montagens) para que este evidencie não só a eficácia do procedimento, mas também constância. Se todos os resultados dos ensaios de avaliação de esterilidade forem conformes recomenda-se uma periodicidade anual para a monitorização microbiológica de superfícies da montagem da máquina e para todos os formatos da mesma ou para o formato que represente um cenário “pior-caso”. A não conformidade nos restantes ensaios de esterilidade levará à necessidade de investigação das causas e possivelmente à necessidade de uma periodicidade de monitorização mais curta.

4.1.3. FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica das instalações.

Análise da FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica das instalações (tabela 4.5).

Os riscos mais elevados estão associados à presença de ar contaminado nas áreas asséticas por mau funcionamento das UTAs e fluxos laminares, inadequabilidade dos diferenciais de pressão ou dos filtros HEPA equipados nas UTAs. As UTAs têm alarmes de controlo em caso de avaria e existe manutenção periódica dos filtros HEPA terminais. A contagem de partículas é feita regularmente (só não é realizada durante a fase de produção devido à natureza do produto*) incluindo durante a montagem da máquina de enchimento. Monitorizam-se também os diferenciais de pressão incluindo registos diários e utilização de um software com alarmes de controlo que monitoriza os diferenciais de pressões entre as salas asséticas. As UTAs são qualificadas anualmente e os fluxos laminares são semestralmente.

Concluindo os riscos de contaminação microbiana relativos às Instalações encontram-se devidamente controlados, pois todos os $RPN \leq 6$ representando um risco de nível baixo.

Tabela 4.5 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica das instalações (parte 1/2).

Parâmetro	Efeitos	S	Modos de falha	O	Controlos atuais	D	RPN
Contaminação das instalações	Passagem de ar de zonas mais contaminadas para zonas menos contaminadas Classe B → Classe A	3	Diferenciais de pressão inadequados. Fluxo laminar unidirecional com caudal inadequado para eliminar rapidamente a contaminação.	2	Todas as áreas de classe A são envolvidas por áreas de classe B. Os fluxos possuem alarmes de controlo. Requalificação de instalações anual (semestral para fluxos): Teste de fumos, determinação de caudais e taxa de renovação de ar.	1	6
			Barreira física inexistente ou pouco eficiente. Abertura de portas (contacto entre Classe A e B).	1	Todas as áreas de classe A estão fisicamente separadas das áreas de classe B. A produção é interrompida se esta barreira não existir (abertura da porta da máquina). Existe monitorização microbiológica do ar da classe A durante toda a produção (incluindo fardamento após possível intervenção). Sistema em linha automático com necessidade de intervenção reduzida..	1	3
	Passagem de ar de zonas mais contaminadas para zonas menos contaminadas Classe C/D → Classe B	2	Mau funcionamento das portas das antecâmaras.	2	As instalações possuem 3 antecâmaras de vestiários de entrada e de saída. Possuem ainda 2/3 antecâmaras de entrada e de saída de materiais. Existência de uma cascata de pressões com pressão superior nas salas próximas do "núcleo assético". Existência de "airlocks" em todas as portas. Sistema de retardamento de abertura de portas para permitir número suficiente de ciclos de renovação de ar. Formação de operadores.	1	4
			Diferencial de pressão inexistente ou insuficiente para prevenir a passagem de ar de zonas mais contaminadas.	2	Monitorização e registo diário dos diferenciais de pressão. Verificação dos valores na requalificação de instalações anual/semestral (Salas e fluxos).	1	4
	Contaminação de superfícies nas salas asséticas	2*	Dificuldade na eliminação de microorganismos nas superfícies.	2	Ausência de superfícies rugosas e áreas de difícil acesso como cantos resultando numa área que facilita a limpeza e desinfecção. Existência de materiais compatíveis com os desinfetantes. Desinfecção aérea periódica.	1	4

Tabela 4.5 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica das instalações (parte 2/2).

Parâmetro	Efeito	S	Modos de falhas	O	Controles atuais	D	RPN
Contaminação das instalações	Presença de ar contaminado nas áreas classificadas como asséticas	3	Falha nas UTAs ou nos fluxos laminares	2	Existência de alarmes de controlo. Monitorização ao ambiente.	1	6
			Capacidade insuficiente da UTA ou fluxo para manter a classificação da sala em operação	2	Requalificação de instalações (Salas e fluxos). Ensaio de contagem de partículas, teste de penetração dos filtros, teste de fumos e determinação de caudais e taxa de renovação de ar. Monitorização de partículas viáveis e não viáveis.	1	6
			Colmatação ou falta de integridade nos filtros HEPA	2	Requalificação de instalações semestral. Teste de penetração e integridade dos filtros. Monitorização das partículas viáveis e não viáveis.	1	6
			Fluxo e/ou percurso de ar inadequado (não linear ou caudal inadequado; Ausência de "cantos mortos") (Capacidade insuficiente para eliminar os contaminantes do ar)	2	Requalificação de instalações semestral. Teste de fumos, determinação de caudais e taxa de renovação de ar. Monitorização de partículas viáveis e não viáveis.	1	6

*Fator de Severidade para o risco de contaminação de superfícies por dificuldade de limpeza/desinfecção de superfícies é de 3 para classe A e 2 para as restantes.

4.1.4. FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica do produto ou contaminação cruzada devido a uma limpeza/desinfecção deficiente

Análise das tabelas FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica do produto (tabela 4.7) ou contaminação cruzada (tabela 4.6) devido a uma limpeza/desinfecção deficiente.

O risco de contaminação cruzada entre medicamentos é reduzido pois a UP é uma unidade dedicada e segregada, isto é, produz apenas uma gama de medicamentos do mesmo grupo terapêutico e está fisicamente separada das outras unidades de produção, incluindo os processos de esterilização, desinfecção e limpeza do material que são realizados em áreas dedicadas para determinada linha de produção. Por estas razões o fator de Severidade 2 e baseado no estudo do processo o fator de Ocorrência foi classificado em 1.

Para além disto, existe também durante a fase de lavagem do equipamento, a distinção na zona de lavagem do equipamento que contacta diretamente com o produto, uma zona dedicada para este material e separada da área de lavagem do restante equipamento. O RPN obtém o valor de 4 o que indica um risco de nível baixo e que está controlado.

Tabela 3 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação cruzada entre produtos devido a uma limpeza/desinfecção deficiente

Parâmetro	Efeito	S	Modos de Falha	O	Controlos atuais	D	RPN
Contaminação entre produtos	Contaminação cruzada entre medicamentos	2	Resíduos de um medicamento produzido anteriormente no medicamento a produzir.	1	Unidades de Produção de Injetáveis segregadas/dedicadas (produção apenas de fármacos do mesmo grupo terapêutico). A limpeza dos equipamentos é realizada pelos operadores de produção. O equipamento em que contacta diretamente com o produto é lavado numa zona de lavagem dedicada. As salas são limpas incluindo chão, paredes e teto. Validação de limpeza de salas asséticas. Existe controlo e registo das operações de limpeza executadas.	2	4

Os riscos mais elevados de contaminação microbiológica (tabela 4.7) e/ou de partículas provenientes dos processos de limpeza e desinfecção de salas asséticas estão associados à contaminação das superfícies e ambiente pelos operadores e à existência de resíduos de agentes de limpeza nas superfícies que possam comprometer o processo de desinfecção.

Para a severidade dos modos de falha foi atribuído o fator de valor 3 devido à criticidade de manter o estado das salas adequado aos limites de controlo microbiológico requeridos para a respetiva área classificada.

Os operadores recebem formação anual incluindo princípios sobre o Modo de proceder na APA, higiene, fardamento, GMP e instruções técnicas de limpeza e desinfeção. Os operadores de produção participam na simulação de processo assético que simula operações de rotina e casuais, como intervenções, montagem de equipamentos ou mudanças de turnos em que o processo é monitorizado microbiologicamente (ar, fardamento, superfícies dos equipamentos e ensaio de avaliação de esterilidade do produto). É feita diariamente a monitorização de partículas no ar nas salas da APA e quinzenalmente a monitorização microbiológica do fardamento (luvas) dos operadores de limpeza. No entanto e porque a monitorização não é aplicada diretamente às superfícies das salas foi atribuído ao fator de Detecção o valor 2. Os RPN destes modos de falha têm o valor de 12, representando risco de nível médio.

Deve-se considerar também ao analisar o risco de contaminação das salas pelos operadores após os processos de limpeza e desinfeção que se existirem áreas classificadas com valores fora dos limites da classe da área nas monitorizações realizadas a produção é interrompida e o produto rejeitado.

Decisão:

De forma a estabelecer um controlo maior na monitorização microbiológica devida a uma limpeza ou desinfeção de salas inadequada, sugerem-se as seguintes medidas:

- Investigação e monitorização das superfícies de forma a identificar a causa (agente de limpeza) que possa interferir com a desinfeção. Posteriormente deve-se estudar a hipótese de eliminação destes resíduos utilizando produtos que não comprometam os equipamentos ou produto e não deixem resíduos nas superfícies de forma a obter um conhecimento maior sobre o processo e melhorar a avaliação dos resultados das monitorizações às superfícies.
- Incluir uma monitorização semestral das superfícies das salas (chão, teto e paredes) após a limpeza e desinfeção das mesmas utilizando placas de contacto (microbiologia) zarzatoas (para teste aos resíduos de agente desinfetante).

Tabela 4.7 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica do produto devido a uma limpeza/desinfecção deficiente.

Parâmetro	Efeitos	S	Modos de Falha	O	Controles atuais	D	RPN
Contaminação microbiana e/ ou de partículas	Existência de contaminação microbiana e/ ou de partículas fora dos limites aceitáveis (ar e/ou superfícies)	3	Técnica/ Método de limpeza e desinfecção inadequados.	2	Formação e requalificação de operadores. Monitorização do ar (partículas e microbiológica). Monitorização de superfícies (microbiológica). Registo de limpeza e desinfecção de salas.	1	6
			Agentes de desinfecção pouco eficazes ou contaminados.	2	Avaliação de resultados das monitorizações realizadas. Agentes de desinfecção utilizados estéréis. Estudo de eficácia dos desinfetantes utilizados. Relatório de Validação e Qualificação da Desinfecção aérea.	1	6
			Atuação do desinfetante insuficiente devido à existência de resíduos de agentes de limpeza.	2	Avaliação de resultados das monitorizações realizadas.	2	12
			Contaminação pelos operadores após os processos de limpeza e desinfecção.	2	Formação e requalificação de operadores. Simulação de processo asséptico incluindo os operadores de produção, procedimentos de rotina, intervenções e montagem de equipamentos. Monitorização microbiológica de luvas, fardamento, superfícies e ar. Monitorização de partículas do ambiente.	2	12
			Utilização de materiais de limpeza/desinfecção inadequados, que não sejam eficazes contra contaminações ou que possam libertar partículas.	2	Todos os materiais utilizados são controlados e próprios para a classe da área em que são utilizados.	1	6
			Existência de muitos materiais e superfícies (móveis) que dificultam a limpeza/desinfecção das salas.	2	Semanalmente é retirado da APA todo o material não necessário para uma semana de trabalho.	1	6

4.1.5. FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica ou produto não conforme devido à operação e limpeza de equipamentos de produção

Esta FMEA está dividida em 2 tabelas. A Tabela 4.9 contém os modos de falha relativos à alteração de características de qualidade do produto (não considerando a esterilidade) devido ao funcionamento ou operação inadequada dos equipamentos. Aqui pode-se observar que os diversos riscos se encontram controlados, pois o $RPN \leq 6$ para todos os modos de falha.

Na Tabela 4.8 são representados os modos de falha para a análise de risco de contaminação microbiológica do equipamento e disseminação para o produto. Verificam-se 4 modos de falha que representam um risco de nível médio.

Para a contaminação em Classe A foi atribuída uma severidade de 3, devido à criticidade da fase do processo e haver exposição de produto. Os modos de falha associados a este efeito são:

- A existência de resíduos de agentes de limpeza no equipamento. O equipamento que quando entra em contacto com o produto é esterilizado em autoclave e posteriormente seco e mantido em classe A sob fluxo laminar. O restante equipamento é lavado e/ou desinfetado e seco. Equipamentos fixos de Classe A como estruturas ou a balança da preparação são limpos, desinfetados e mantidos dentro da área de Classe A. Consequentemente e baseado no estudo do processo atribui-se o valor 1 para o fator de Ocorrência. O fator de Detecção foi classificado em 3 devido à ausência de validação da limpeza do equipamento que indica a existência de resíduos de agentes de limpeza nas superfícies após a limpeza. Totalizando um RPN de 9, que indica um risco médio.
- A contaminação de equipamentos em classe A por métodos de limpeza e desinfecção inadequados ou contaminação provenientes dos operadores após o processo de limpeza e desinfecção estão associados a operações executadas por intervenção humana. Com base no estudo do processo para o fator de Ocorrência foi estimado o valor 2. Ambos os modos de falha são classificados com um fator de Detecção de 2 devido às monitorizações microbiológicas e de partículas efetuadas ao ar e superfícies dos equipamentos de Classe A e ao ensaio de esterilidade do produto. É feita também monitorização microbiológica regular do fardamento e também das luvas e ar sempre que existe uma intervenção em classe A. No entanto não é feita monitorização das superfícies imediatamente após a montagem de equipamentos que exijam bastante intervenção humana e manipulação de componentes. Ambos os RPN foram calculados e obtiveram o valor de 12, que equivale a um risco de nível médio.
- O outro modo de falha com RPN elevado, cujo efeito é a contaminação em classe B por equipamentos contaminados, é a execução de uma limpeza e desinfecção ineficazes. Em classe B a monitorização de equipamentos não é tão regular, devido a não haver exposição do produto nestas áreas, pois em processo assético, o enchimento e a preparação devem ser realizados em áreas que cumpram os requisitos de Classe A. Os equipamentos são lavados e desinfetados pelos operadores de produção. Os procedimentos de limpeza do material de produção não se encontram descritos nem validados. Como tal e baseado no estudo de processo aos fatores de Severidade, Ocorrência e Detecção foi atribuído o valor de 2. O RPN calculado é de 8 representando um risco de nível médio.

Foram tomadas as seguintes medidas preventivas com o objetivo de minimizar os riscos de contaminação dos equipamentos e consequentemente dos produtos:

- Descrição dos procedimentos de limpeza de equipamentos coerentes com as GMP e formação aos operadores nestes conteúdos.
- Elaboração do protocolo e implementação da Validação de Limpeza do equipamento que contacta diretamente com o produto, efetuando testes visuais e analíticos à SA e a resíduos de agentes de limpeza.

- Monitorização microbiológica de superfícies através de ensaio de avaliação de esterilidade aos equipamentos de produção de classe A após processo de lavagem e esterilização.
- Monitorização microbiológica de superfícies através de ensaio de avaliação de esterilidade aos equipamentos de auxiliares de classe B adjacentes à área de enchimento após processo de lavagem e desinfecção.
- Monitorização microbiológica de superfícies através de ensaio de avaliação de esterilidade à máquina de enchimento assético após o processo de montagem.

Análise da FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação ou não conformidade de produto devido à operação e limpeza de equipamentos após aplicação de medidas corretivas/preventivas (Tabela 4.10).

Com a introdução da Validação de Limpeza para os materiais que contactam diretamente com o produto, é exercido um controlo maior em diversos modos de falha, especialmente os associados a equipamentos de classe A. Os ensaios de avaliação de esterilidade realizados obtiveram todos resultados conformes para o 1º de 3 ensaios a serem realizados de forma a evidenciar a constância da eficácia do processo. A utilização destes ensaios de avaliação de esterilidade com uma periodicidade definida permite estabelecer um controlo e monitorização maiores nos riscos de contaminação do produto através de equipamentos contaminados para a Classe A e B, minimizando a valor do fator de Detecção e os RPN dos modos de falha que agora respeitam a condição $RPN \leq 6$, indicando que todos os modos de falha se encontram relativamente controlados e apresentam um risco de nível baixo.

Tabela 4 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica devido à operação e limpeza de equipamentos (parte 1/2).

Parâmetro	Efeitos	S	Modos de falha	O	Controlos atuais	D	RPN
Contaminação do produto através de equipamentos contaminados	Contaminação em Classe B.	2	Contaminação da Classe B devido a equipamentos contaminados (Método de limpeza, desinfecção, esterilização ou transporte inadequado).	2	Os materiais de apoio são limpos e desinfetados sempre que existe mudança do produto. Os materiais de limpeza são esterilizados. Monitorização microbiológica e de partículas do ar. Formação e requalificação de operadores.	2	8
	Contaminação em Classe C e D	1	Contaminação microbiológica do equipamento em Classe C e D.	1	Controlo dos materiais que entram na APA. Monitorização e registos de processos de desinfecção e esterilização na entrada de materiais. Não existe contacto direto entre estes equipamentos e o produto. Monitorização microbiológica e de partículas do ambiente e superfícies.	1	1

Tabela 4-8 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação microbiológica devido à operação e limpeza de equipamentos (parte 2/2).

Parâmetro	Efeitos	S	Modos de falha	O	Controles atuais	D	RPN
Contaminação do produto através de equipamentos contaminados	Contaminação cruzada entre produtos	2	Resíduos de medicamentos de produções anteriores na produção atual devido a uma limpeza inadequada.	1	Unidades de Produção de Injetáveis segregadas/dedicadas. A limpeza dos equipamentos é realizada pelos operadores de produção. O equipamento é desmontado e lavado, havendo separação das peças que contactam com o produto que são lavadas em zona dedicada e posteriormente esterilizadas em autoclave. Qualificação e requalificação de equipamentos. Monitorização e registo das fases de esterilização.	2	4
			Resíduos de agentes de limpeza no equipamento.	1	As peças que contactam diretamente com o produto são lavadas e posteriormente esterilizadas em autoclave. Registo das fases de esterilização.	3	9
	Contaminação em Classe A		Método de limpeza, esterilização ou transporte deficiente.	1	As peças que contactam diretamente com o produto são lavadas, esterilizadas e após esterilização mantidas em classe A. Simulação de processamento assético. Qualificação e requalificação de equipamentos. Monitorização e registo das fases de esterilização. Monitorização microbiológica e de partículas do ar e superfícies das etapas críticas de produção. Monitorização das superfícies dos equipamentos antes da produção. Métodos de esterilização validados.	2	6
		3	Contaminação do equipamento em Classe A por operadores após processo de desinfeção/esterilização	2	Formação e Qualificação de operadores incluindo princípios de farmamento e GMP. Procedimento de montagem descrito. Monitorização do ar durante a montagem da máquina. Ensaio de esterilidade do produto. Simulação de Processo Assético. Após intervenção de classe A existe monitorização do ambiente e farmamento (luvas) mas não das superfícies do equipamento, estas são só monitorizadas antes da produção.	2	12
			Contaminação microbiológica de equipamento em Classe A. (Método de limpeza e desinfeção deficiente).	2	As peças da máquina de enchimento e materiais auxiliares que não contactam diretamente com o produto, são lavadas em zona dedicada, desinfetadas e posteriormente colocadas sob um fluxo de ar laminar para secar e mantidas em Classe A. Limpeza e desinfeção de superfícies. Monitorização microbiológica e de partículas do ambiente e superfícies. Formação e requalificação de operadores.	2	12

Tabela 4-9 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de produto não conforme devido à operação de equipamentos.

Parâmetro	Efeitos	S	Modos de Falha	O	Controles atuais	D	RPN
Operação e Performance	Requisitos do produto não conformes	3	Mau funcionamento dos equipamentos.	2	Qualificação e requalificação dos equipamentos de produção e monitorização. Monitorização e registo dos equipamentos de esterilização, preparação e mistura da carga, enchimento (controlo IPC), rolhagem e capsulação. Existência de sensores e alarmes de controlo e paragem nas zonas críticas da produção. Manutenção preventiva. Validação de Processo de Fabrico*.	1	6
	Falta de produto	2	Ausência de produto na alimentação da máquina de enchimento.	2	Monitorização preventiva. Registo de operações. Existência de sensores que na ausência de frascos param a máquina de enchimento. Qualificação e requalificação de equipamentos.	1	4
	Falta de material	2	Ausência de frascos na linha de enchimento.	2	Monitorização preventiva. Registo de operações. Existência de sensores que na ausência de frascos param a máquina de enchimento. Qualificação e requalificação de equipamentos.	1	4
			Ausência de rolhas/cápsulas.	2	Monitorização preventiva. Registo de operações. Existência de sensores de alarme e ação que na ausência de rolhas/cápsulas param a máquina de enchimento. Qualificação e requalificação de equipamentos.	1	4

*Processo de Fabrico em fase de validação.

Tabela 4.10 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação ou não conformidade de produto devido à operação e limpeza de equipamentos após aplicação de medidas (parte 1/2).

Parâmetro	Efeitos	Modos de falha	Controlos atuais (novos)	D	Novo RPN	RPN antigo
Equipamento - Contaminação do produto por equipamentos contaminados	Contaminação cruzada entre produtos	Resíduos de medicamentos de produções anteriores na produção atual devido a uma limpeza inadequada do equipamento.	Unidades de Produção de Injetáveis segregadas/dedicadas. A limpeza dos equipamentos é realizada pelos operadores de produção. O equipamento é desmontado e lavado, havendo separação das peças que contactam com o produto que são lavadas em zona própria e posteriormente esterilizadas em autoclave. Validação de limpeza do material que contacta diretamente com o produto ("pior caso") . Qualificação e requalificação de equipamentos. Monitorização e registo das fases de esterilização.	2	4	4
		Resíduos de agentes de limpeza no equipamento.	As peças que contactam diretamente com o produto são lavadas e esterilizadas em autoclave. Validação de limpeza da máquina de enchimento assético e do reservatório de mistura.	2	6	9
	Contaminação em Classe A	Método de limpeza e esterilização ou transporte deficiente.	Os equipamentos que contactam diretamente com o produto são lavados, esterilizados e após esterilização mantidos em classe A. Validação de Limpeza da Máquina de enchimento e do reservatório de mistura. Simulação de processamento assético. Qualificação e requalificação de equipamentos. Monitorização e registo das fases de esterilização. Monitorização microbiológica e de partículas do ar e superfícies das etapas críticas de produção. Monitorização das superfícies dos equipamentos antes da produção. Métodos de esterilização validados.	1	3	6
		Contaminação do equipamento em Classe A por operadores após processo de desinfeção/esterilização	Formação e Qualificação de operadores incluindo princípios de fardamento e GMP. Procedimentos de montagens descrito. Monitorização do ar durante a montagem da máquina de enchimento. Ensaio de esterilidade do produto. Simulação de Processo Assético. Após intervenção de classe A existe monitorização do ambiente e fardamento (luvas) mas não de superfícies. Ensaio de esterilidade às peças da máquina de enchimento que contactam diretamente com o produto após a esterilização das mesmas. Os equipamentos em classe A incluem barreiras físicas entre o operador e produto (RABS).	1	6	12

Tabela 4.10 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação ou não conformidade de produto devido à operação e limpeza de equipamentos após aplicação de medidas (parte 2/2).

Parâmetro	Efeitos	Modos de Falha	Controlos atuais (novos)	D	Novo RPN	RPN antigo
Equipamento - Contaminação do produto por equipamentos contaminados	Contaminação em Classe A	Contaminação microbiológica de equipamento em Classe A. (Método de limpeza e desinfecção deficiente).	As peças da máquina de enchimento que não contactam diretamente com o produto, mas que se destinam à classe A são lavadas, desinfetadas e colocadas sob um fluxo de ar laminar onde secam. Monitorização microbiológica e de partículas do ambiente e superfícies. Formação e requalificação de operadores. Validação de limpeza da Máquina de Enchimento.	1	6	12
	Contaminação em Classe B	Contaminação da Classe B devido a equipamentos contaminados (Método de limpeza, desinfecção, esterilização ou transporte deficiente).	Os materiais de apoio são limpos e desinfetados sempre que existe mudança do produto. Os materiais de limpeza são esterilizados. Monitorização microbiológica e de partículas do ar. Ensaio de avaliação de esterilidade de superfícies em Classe B adjacentes à máquina de enchimento. Validação da Limpeza do reservatório de mistura. Utilização de um carro de transporte com fluxo laminar. Formação e requalificação de operadores.	1	4	8

4.1.6. FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação ou não conformidade das utilidades

Na análise da FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação ou não conformidade das utilidades (tabela 4.11) teve-se em conta que a contaminação de utilidades tem um impacto severo no risco de contaminação do processo devido à utilização de azoto como gás inerte, ar comprimido no funcionamento de alguns equipamentos e água purificada na lavagem de equipamentos e materiais. Classificou-se a Severidade dos modos de falha em 3.

A água é purificada através de uma cadeia de procedimentos de purificação em que são monitorizados diversos parâmetros. Existem ainda entre algumas fases do processo tanques de armazenamento para que o processo de purificação não seja imediatamente interrompido se houver um corte na rede de abastecimento de água. A unidade de azoto inclui múltiplos filtros esterilizantes e os terminais são esterilizados sempre que o sistema é utilizado. Com base no histórico de processos, a ambos os modos de falha foi atribuído o valor de 2 para o fator de Ocorrência.

Existe monitorização diária por TOC (*Total Organic Carbon*) de qualidade da água após o tratamento de purificação em que são monitorizados especialmente a condutividade, dureza e esterilidade da água. É feita também regularmente a monitorização da unidade de azoto. Ambas as utilidades foram qualificadas junto com os respetivos equipamentos. A qualificação de utilidades é feita com uma periodicidade definida (3 anos). O fator de deteção foi classificado com o valor de 1 para ambos os métodos de falha.

Conclui-se que ambos os modos de falha se encontram controlados pois verificam a condição $RPN \leq 6$.

Tabela 4.11 FMEA para o estudo do risco da possibilidade de contaminação ou não conformidade das utilidades.

Parâmetro	Efeitos	S	Modos de Falha	O	Controlos atuais	D	RPN
Contaminação ou valores fora dos limites aceitáveis	Contaminação ou perda de qualidade da água para injetáveis	3	Mau funcionamento do equipamento ou tratamento inadequado da água.	2	Qualificação e requalificação de equipamentos. Qualificação de utilidades. Monitorização diária da água após tratamento.	1	6
	Contaminação ou perda de qualidade do ar comprimido e azoto	3	Mau funcionamento do equipamento.	2	Unidade de azoto inclui filtros esterilizantes. Os filtros terminais são esterilizados sempre que o sistema é utilizado. Qualificação e requalificação de equipamentos. Qualificação de utilidades. Monitorização.	1	6

4.1.7. FMEA para o risco de contaminação ou não conformidade de produto devido a controlos e monitorização inadequados

Ao analisar a FMEA para o estudo do risco de contaminação ou não conformidade de produto devido a existência de controlos e monitorização inadequados (tabela 4.12) verificou-se que os riscos de contaminação ou não conformidade de produtos dos modos de falha associados ao controlo ou monitorização insuficientes encontram-se controlados pois todos verificam a condição $RPN \leq 6$.

Tabela 4.12 FMEA para o estudo do risco de contaminação ou não conformidade de produto devido a existência de controles e monitorização inadequados.

Parâmetro	Efeitos	S	Modos de Falha	O	Controlos atuais	D	RPN
Contaminação microbiana do produto	Contaminação microbiana dos produtos por controlo ou monitorização insuficiente	3	Contaminação por controlo insuficiente na monitorização durante ou após intervenção humana.	2	Monitorização microbiológica do ambiente nas etapas críticas de produção onde o produto encontra-se exposto. Monitorização de luvas dos operadores após intervenção e à saída da APA. Rejeição de todos os materiais (frascos) expostos durante a intervenção.	1	6
			Contaminação por controlo insuficiente na monitorização de superfícies.	1	As superfícies dos equipamentos e materiais que contactam com o produto são esterilizadas e estão sempre em ambiente de classe A após a esterilização. Monitorização microbiológica de superfícies de classe A antes do início da produção.	2	6
			Contaminação por controlo insuficiente na monitorização do ar.	2	Controlo da qualidade do ar por contagem de partículas e monitorização microbiológica utilizando um amostrador de ar e placas de sedimentação. Monitorização diária dos diferenciais de pressão com sistema de alarmes para as salas da APA. Monitorização microbiológica e de partículas do ar durante a montagem da máquina.	1	6
			Resultados das monitorizações não são suficientemente representativas.	2	A escolha da frequência e número de amostras na monitorização de partículas viáveis e não viáveis é baseada numa análise de risco.	1	6
			Contaminação por utilização de materiais contaminados.	2	Materiais que contactam com o produto são esterilizados e mantidos em ambiente de classe A após a esterilização. Existência de uma validade definida para a esterilização dos materiais.	1	6
			Contaminação das utilidades.	2	Requalificação de utilidades regular. Monitorização da água purificada. Existência de filtros esterilizantes terminais nos sistemas de ar e azoto.	1	6
			Alteração da substância ativa por condições de processo inadequadas (temperatura e humidade).	2	Monitorização e registo das temperaturas e humidades de hora a hora nas zonas críticas do processo. Registo das temperaturas e pressões das esterilizações do equipamento que entra em contacto com o produto. Controlo e monitorização de temperatura nos armazéns de matéria-prima e produto. Validação de Processo de Fabrico.	1	6
Não conformidade nos requisitos do produto	Degradação ou perda de qualidade do produto	3					

4.1.8. FMEA para o estudo do risco de contaminação ou não conformidade de produto devido à utilização de métodos e processos inadequados

Com a análise da FMEA para o estudo do risco de contaminação ou não conformidade de produto devido à utilização de métodos e processos inadequados (4.13) verificou-se que os riscos de contaminação ou não conformidade de produtos dos modos de falha associados à utilização de métodos e processos inadequados encontram-se controlados pois todos verificam a condição $RPN \leq 6$.

Tabela 4.13 FMEA para o estudo do risco de contaminação ou não conformidade de produto devido à utilização de métodos e processos inadequados.

Parâmetro	Efeitos	S	Modos de falha	O	Controlos atuais	D	RPN
Contaminação do produto	Contaminação microbiológica dos produtos	3	Contaminação por intervenção humana devido a processos executados de forma inadequada.	2	Formação anual e requalificação de operadores. Modo de proceder na APA, instruções de operação dos equipamentos e procedimentos de limpeza, desinfeção e esterilização descritos. Regras definidas para o fardamento e entradas/saídas da APA.	1	6
			Contaminação por causa indeterminada.	2	Simulação de processo assético semestral.	1	6
Produto não cumpre as especificações	Não conformidade nos requisitos do produto	3	Processo de fabrico inadequado ou inconsistente (não produz de forma constante um produto de qualidade).	2	Validação de processo de fabrico baseada na Farmacopeia Europeia. Monitorização baseada numa análise de risco. Utilização de registos de lote com registos dos testes do IPC, controlos e as monitorizações que foram verificadas. Análise do produto acabado.	1	6

4.1.9. FMEA para o estudo do risco de contaminação ou não conformidade de produto devido a uma avaliação de dados ou resposta inadequada.

Ao analisar a FMEA para o estudo do risco de contaminação ou não conformidade de produto devido a uma avaliação de dados ou resposta inadequada (tabela 4.14) verificou-se que os riscos de contaminação ou não conformidade de produtos dos modos de falha associados a uma avaliação de dados inadequada ou a uma resposta insatisfatória face à análise de dados encontram-se controlados pois todos verificam a condição $RPN \leq 6$.

Tabela 4.14 FMEA para o estudo do risco de contaminação ou não conformidade de produto devido a uma avaliação de dados ou resposta inadequada.

Parâmetro	Efeitos	S	Modos de falha	O	Controles atuais	D	RPN
Contaminação microbiológica	Contaminação microbiana dos produtos	3	Causa encontrada devido a resultados não conformes (OOS) na monitorização.	2	Produto pode ser rejeitado. Implementação de CAPA com testes e controles de forma a mitigar o risco de falha. (OOS: Out of specification)	1	6
			Causa não encontrada, mas existência de tendências (OOT) na verificação dos resultados da monitorização.	2	Produto pode ser rejeitado. Implementação de CAPA com testes e controles de forma a mitigar o risco de falha. Simulação de processamento assético. (OOT: Out of trend)	1	6
			Causa não encontrada por investigação incompleta.	1	Práticas de autoinspeção e auditorias internas. Forma-se uma equipa de investigação e esclarecimento de objetivos e pontos críticos a verificar.	1	3
Requisito do produto	Não conformidade nos requisitos do produto	3	Causa encontrada como resultado da investigação.	2	Implementação de CAPA com testes e controles de forma a mitigar o risco de falha. Registos de lote com os registos das monitorizações, controles operacionais e testes IPC realizados. Análise de produto acabado.	1	6
Medidas preventivas eficazes	Repetição de resultados não conformes após aplicação de medidas preventivas/corretivas	3	Ação preventiva pouco eficaz ou aplicada incorretamente.	1	Após investigação e implementação das CAPA, verificação de novos resultados. Avaliação de eficácia das CAPA implementadas. Registo de Controlo de Alterações.	2	6
			Amostras de dados não suficientemente representativas.	1	São realizados controlos internos com avaliação de tendências dos dados de monitorização microbiológica, PQR (<i>Product Quality Review</i>), verificação das CAPA após implementação e auditorias internas de modo a obter mais dados sobre o processo e implementar melhorias.	2	6
			Decisões baseadas em dados incompletos.	1		2	6
			Incoerência na interpretação dos dados	1	Avaliação anual dos desvios, investigações e CAPA.	2	6

4.2. Verificação de Esterilidade das superfícies dos equipamentos da zona do enchimento após limpeza

Na tabela 4.15 é apresentado um sumário dos resultados das amostragens às superfícies dos equipamentos da zona do enchimento em que **Um resultado negativo nas amostras das superfícies de classe B, não indica necessariamente o não cumprimento dos critérios de classe de áreas asséticas.*

Tabela 4.15 Resultados e critérios de aceitação para o ensaio de avaliação de esterilidade de superfícies após limpeza.

Setor	Pontos de amostragem		Critérios de aceitação (amostra)		Critérios de aceitação (GMP) (ufc)		Não conformidades	
	Classe A	Classe B	Classe A	Classe B	Classe A	Classe B	Classe A	Classe B
UP-1	19	2	Estéril	Estéril*	<1	≤5	0 (<1)	0 (<1)
UP-2	28	2					0 (<1)	0 (<1)

Pode-se confirmar que as superfícies dos equipamentos verificam as condições microbiológicas necessárias respetivamente à classe ISO em que se inserem depois dos respetivos processos de limpeza (lavagem e esterilização/desinfecção). Esta afirmação é possível também para as superfícies de classe B, porque o resultado positivo do teste indica cumprimentos dos critérios da classe A que são mais “exigentes”.

Desta forma verifica-se que os processos de limpeza dos equipamentos, que representam um risco crítico de contaminação microbiológica, são eficazes na manutenção das superfícies dentro dos limites recomendados de contaminação microbiológica para as respetivas classes em que os equipamentos se inserem.

Apresentam-se na tabela 4.16 os resultados do teste de promoção de crescimento ao meio nutritivo contido em um tubo de amostra com zaragatoa estéril não utilizado. Pode-se concluir que as propriedades nutritivas do meio permitem o crescimento dos microrganismos de teste.

Tabela 4.16 Resultados do teste de promoção de crescimento ao meio nutritivo dos tubos de amostra com zaragatoas estéreis.

Microrganismos	Descrição	Resultado
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bactéria	Conforme
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bactéria	Conforme
<i>Bacillus subtilis</i>	Bactéria	Conforme
<i>Candida albicans</i>	Fungo	Conforme
<i>Aspergillus Brasiliensis</i>	Fungo	Conforme

4.3. Verificação de Esterilidade após a Montagem de Equipamento

Ao analisar a tabela 4.17 pode-se verificar que as superfícies dos equipamentos amostradas, após o processo de montagem do respetivo equipamento (máquinas de enchimento assético dos setores de produção de injetáveis), mantiveram-se estéreis, cumprindo com os requisitos de Classe A para ambas as unidades de produção.

Tabela 4.17 Resultados microbiológicos e critérios de aceitação para o ensaio de esterilidade de superfícies após montagem.

Setor	Pontos de amostragem	Critérios de aceitação (amostra)	Critérios de aceitação (GMP- Classe A) (ufc)	Não conformidades
UP-1	7	Estéril	<1	0
UP-2	11			0
UC	10			0

Esta avaliação mostrou que a montagem do equipamento não provoca a contaminação microbiológica das superfícies do equipamento. Este estudo deve ser replicado para mais 2 processos de montagem e para diferentes formatos (se se justificar que o enchimento de outros produtos aumenta o grau de dificuldade da montagem ou o risco de contaminação) para evidenciar a constância de resultados conformes no processo de montagem.

4.4. Validação da Entrada de materiais na APA por Desinfecção

Pela análise da tabela 4.18 podemos verificar que todos os pontos de amostragem dos materiais selecionados verificam que as superfícies destes materiais estão microbiologicamente conformes com os limites pré-definidos para a classe B. Os resultados da monitorização para este setor indicam que o processo de desinfecção é eficaz na remoção de microrganismos. Os valores da barrica de MP estão assinalados pois representam a *carga deliberadamente contaminada por intervenção humana antes do processo de amostragem e desinfecção*. Por esta razão os valores do resultado microbiológico pré-desinfecção são considerados uma observação.

Tabela 4.18 Resultados e critérios de aceitação da monitorização microbiológica de superfícies antes e depois do processo de desinfecção utilizando placas de contacto na linha 1 da UP.

Setor	Material	Ponto de amostra	Pré-desinfecção (ufc)		Pós-desinfecção (ufc)		Especificação da contaminação
			Resultado	Critério Zona Intermédia	Resultado	Critério Classe B	
UP1	Barrica de MP*	Tampa	30	Observação	0 (<1)	≤5	30 bactérias
		Lateral	4		0 (<1)		4 bactérias
		Fundo	22		0 (<1)		22 bactérias
	Saco de MP	Face 1	0 (<1)	Não definido	0 (<1)	≤5	-
		Face 2	0 (<1)		0 (<1)		-
		Fundo	0 (<1)		0 (<1)		-
	Saco de cápsulas	Face 1	8	Não definido	0 (<1)	≤5	7 bactérias 1 fungo
		Face 2	0 (<1)		0 (<1)		-
		Fundo	7		0 (<1)		2 bactérias 5 fungos
	Saco de rolhas	Face 1	10	Não definido	0 (<1)	≤5	8 bactérias 2 fungos
		Face 2	2		0 (<1)		2 bactérias
		Fundo	3		0 (<1)		1 bactéria 2 fungos

Na figura 4.1 é feita uma comparação dos microrganismos presentes nas amostras contaminadas antes do processo de desinfecção (exceção das amostras deliberadamente contaminadas). Verificou-se que a quantidade de fungos detetados nos materiais (20 ufc) é o dobro da quantidade de bactérias detetadas (10ufc). Verifica-se também a presença de mais bactérias nas superfícies inferiores dos recipientes e de fungos nas superfícies laterais.

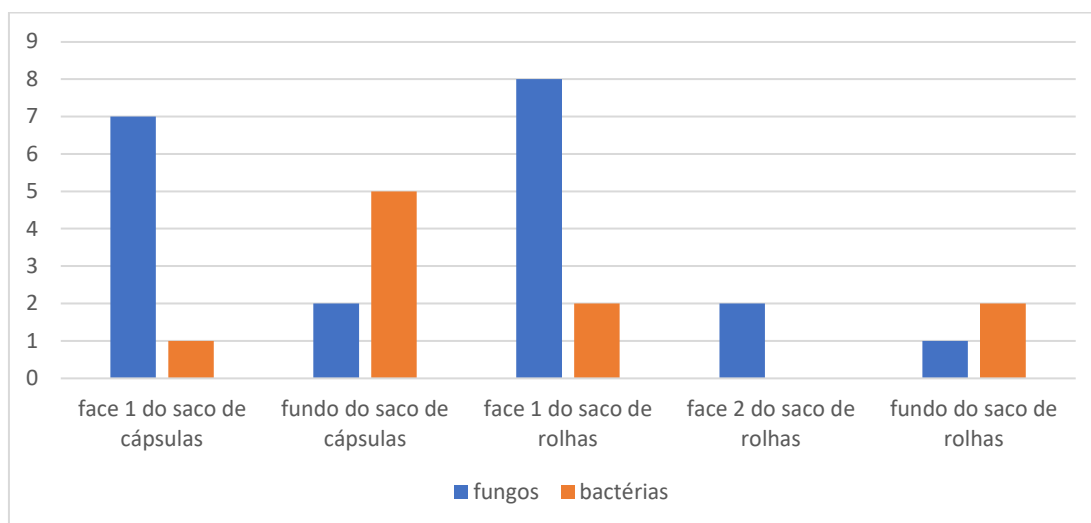


Figura 4.1 Resultados da identificação de microrganismos nas amostras antes do processo de desinfecção.

Para efeitos de validação é necessário evidenciar também a constância de resultados conformes do processo, por isso será necessário efetuar estes testes de validação para mais duas entradas de materiais (para todas as cargas) e sem a necessidade de contaminação deliberada das cargas. Esta validação deve ser também replicada para a outra linha de produção do setor de injetáveis da UP (linha 2).

Neste ensaio para o setor da UC não foi possível a realização da amostragem antes da desinfecção, motivo pelo qual se apresentam, na tabela 4.19, apenas os resultados da monitorização microbiológica de superfícies utilizando placas de contacto após a desinfecção. Nesta avaliação de esterilidade todas as amostras foram realizadas em duplicado. Podem-se verificar que as superfícies amostradas dos materiais cumprem com os limites recomendados de contaminação microbiana para a respetiva classe.

Tabela 4.19 Resultados e critérios de aceitação da monitorização microbiológica de superfícies antes e depois do processo de desinfecção utilizando placas de contacto no setor da UC.

Material	Ponto de amostra	Resultado Pós-desinfecção (ufc)		
		Amostra 1	Amostra 2	Critério Classe B
Bilha de MP	Tampa da bilha	0 (<1)	0 (<1)	≤5
	Fundo da bilha	2	0 (<1)	
	Lateral da bilha	0 (<1)	0 (<1)	
Saco de cápsulas	Face 1 do saco	0 (<1)	0 (<1)	≤5
	Face 2 do saco	0 (<1)	0 (<1)	
	Fundo do saco	0 (<1)	0 (<1)	

O estudo neste setor aparenta que o processo é eficaz (seriam necessárias amostragens antes da desinfecção para verificação) na remoção de microrganismos dentro dos limites de especificação da respetiva classe, no entanto, este estudo deve ser replicado com amostragem antes e pós desinfecção para 3 lotes (entradas de material) e a introdução de uma carga extra (bilha de MP ou saco de cápsulas) que seja deliberadamente contaminado por manipulação (intervenção humana) antes da amostragem e do processo de desinfecção para um dos ensaios. Este procedimento tem o intuito de:

- Verificar que existe pelo menos uma carga contaminada na amostragem antes da desinfecção para se poder concluir sobre a eficácia da desinfecção na remoção de microrganismos.
- Estudar o risco de contaminação para as diferentes cargas amostradas.
- Mostrar que o processo de desinfecção é constante na obtenção de resultados conformes.

4.5. Qualificação de Performance – Enchimento

Estudo Inicial das Rodas Doseadoras durante as afinações

Nas pesagens que se fizeram inicialmente para a averiguação dos parâmetros de controlos das massas e realizando o enchimento de outro produto, revelou-se que poderia haver uma diferença nas médias das massas dos frascos entre as rodas, pois a média das massas individuais da roda A era superior aos da roda B. Para compreender se isto se devia às rodas de doseamento ou a alguns orifícios presentes nestas fez-se um estudo em que se pesaram um número de frascos para cada roda proveniente do enchimento de 2 orifícios.

Através do Teste de Kolmogorov-Smirnov foi calculado o valor da estatística D que é comparado com o D_{crit} correspondente às amostras na tabela 4.20. Como se pode verificar aceita-se a hipótese que as amostras se aproximam a uma distribuição normal. As tabelas com os cálculos da estatística D e o gráfico de aproximação á distribuição normal constam no Anexo B. Foi também avaliado o enviesamento da amostra, que como se pode observar na figura 4.2, representa uma amostra de dados simétrica.

Tabela 4.20 Estatística D para as amostras correspondentes ao estudo das variâncias das rodas doseadoras.

D	D_{crit}	Critério
0,111	0,128	$D < D_{crit}$



Figura 4.2 Histograma de extremos e quartis para as amostras para o estudo das rodas doseadoras.

Na análise de variância realizada verificou-se que existiam diferenças significativas entre as variâncias para os diferentes níveis do fator A (roda de doseamento), pois não se verificam as condições: $F_0 < F_{crit}$ e $p > 5\%$. Para o estudo do fator B (posição da roda de enchimento) conclui-se que para os diferentes níveis do fator não existem diferenças significativas das variâncias. A Tabela ANOVA para a análise de variância de 2 fatores a vários níveis é apresentada na tabela 4.21. Consequentemente investigou-se a causa e foram feitos ajustes ao equipamento.

Tabela 4.21 Tabela ANOVA para estudo das rodas doseadoras a dois fatores.

FV	SS	gl	MS	F0	F5%	p
A-roda	0,0165	1	0,0165	38,005	4,113	4,19E-07
B-posição	0,0008	5	0,0002	0,386	2,477	0,86
AB	0,0039	5	0,0008	1,778	2,477	0,14
Erro	0,0156	36	0,0004			
Total	0,037	47	0,0008			

De seguida verificaram-se se os pressupostos da análise de variância eram válidos. Na tabela 4.22 é demonstrada a normalidade da distribuição de resíduos pelo valor da estatística D que é menor que o valor crítico da estatística D. E na figura 4.3 é apresentado o gráfico de aproximação à distribuição normal para a amostra que compara a distribuição da amostra com uma distribuição empírica Normal. As tabelas com os cálculos da estatística D e os gráficos de aleatoriedade constam no anexo B – tratamento estatístico durante as afinações. Na figura B4 (Anexo B) podemos verificar uma tendência nas variâncias da roda B consoante os valores esperados. Devido ao tamanho da amostra ser pequena, aceitou-se a hipótese nula (amostra apresenta uma distribuição aproximadamente normal) segundo o método estatístico.

Tabela 4.22 Estatística D para a distribuição de resíduos das amostras do estudo da roda doseadora.

D	D _{crit}	Crítério
0,175	0,221	D < D _{crit}

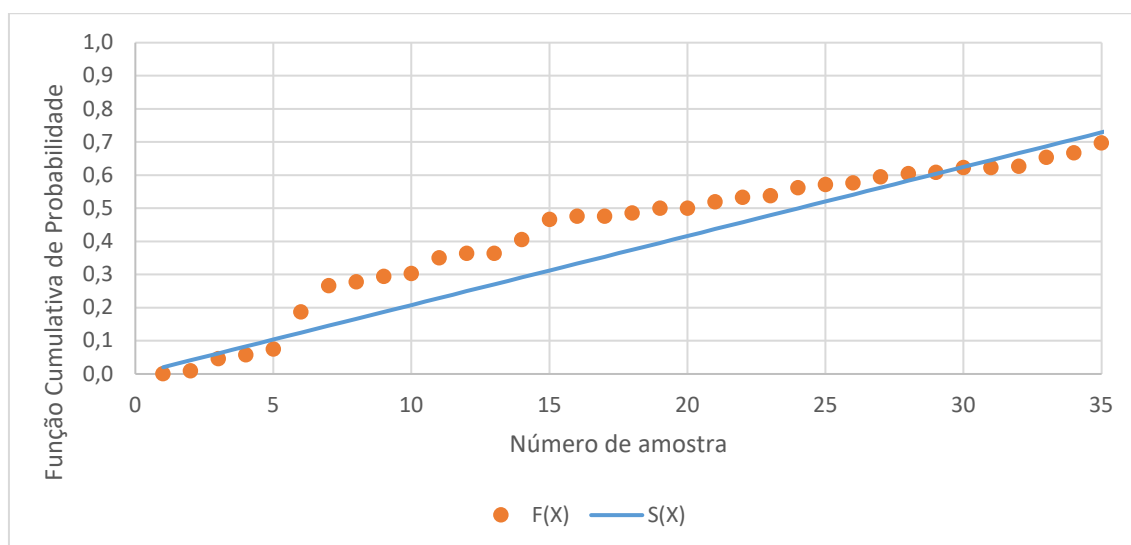


Figura 2.3 Gráfico representativo da aproximação da distribuição amostral a uma distribuição Normal.

Qualificação de Performance para o enchimento

Para os últimos resultados do controlo de massas, que precederam os testes de Qualificação de Performance da máquina de enchimento as tabelas e figuras deste estudo foram identificados como QP para simplificação.

Através do Teste de Kolmogorov-Smirnov foi verificada a normalidade pelo cálculo do valor da estatística D que é apresentado na tabela 4.23 com o D_{crit} correspondente às amostras. Como se pode verificar aceita-se a hipótese que as amostras se aproximam a uma distribuição normal. As tabelas com os cálculos deste teste constam no anexo C. É apresentado também um histograma das frequências comparado com a função de densidade de massa de uma Distribuição Normal na figura 4.4.

Tabela 4.23 Cálculo da estatística D para os diferentes conjuntos de amostras da QP.

Roda	A					B				
amostra	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
D	0,121	0,159	0,143	0,160	0,188	0,135	0,127	0,148	0,150	0,212
Dcrit	0,220									
Crítério	$D < D_{crit}$									

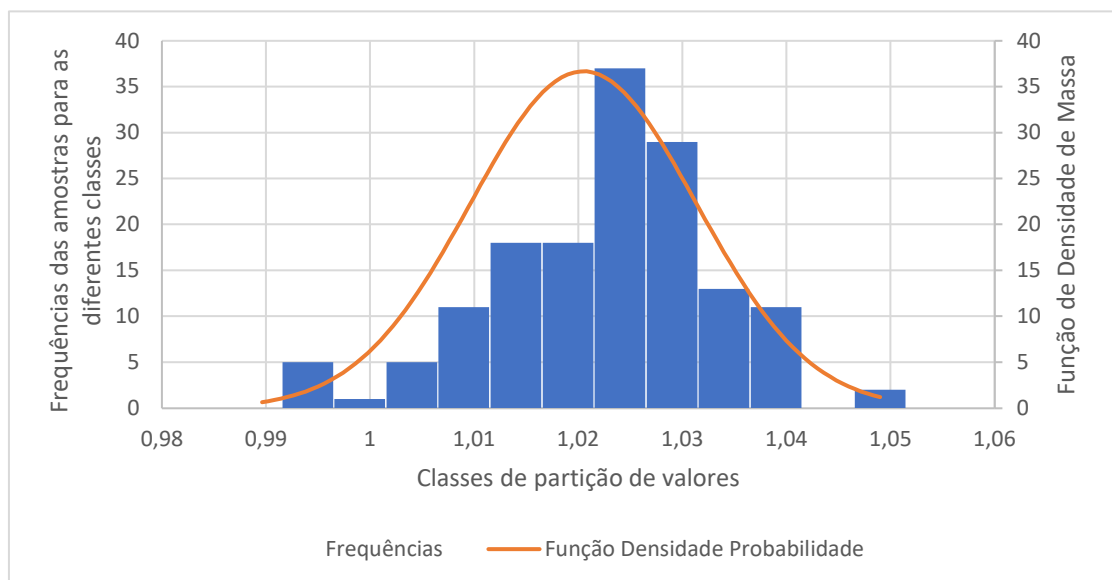


Figura 4.4 Histograma de frequências dos testes de controle de massas da QP comparado com a curva de Distribuição Normal.

Na análise de variância realizada verificou-se que não existiam diferenças significativas das variâncias para os diferentes níveis do fator A (roda doseadora), pois verificam-se as condições: $F_0 < F_{crit}$ e $p > 5\%$. A Tabela ANOVA para a análise de variância de 1 fatores a vários níveis é apresentada na tabela 4.24.

Tabela 4.24 Tabela ANOVA para a análise de variância de 1 fatores a vários níveis para as amostras da QP.

Fontes de variação	SS	gl	MS	F_0	F_{crit}	p-value
Máqui. (B)	1,291E-05	1	1,291E-05	0,1084	3,9051	0,7424
erro (W)	0,018	148	1,190E-04			
Total (T)	0,018	149				

Foram verificados os pressupostos da análise de variância através da análise de resíduos. Na tabela 4.25 são apresentados os valores da estatística D para a totalidade dos resíduos. Como $D < D_{crit}$, a distribuição das amostras é aproximada à normal. Os gráficos da análise de resíduos constam no anexo C. Aqui podemos verificar no gráfico C13 que para a roda B existe uma tendência (redução da média) para as amostragens do último tempo de amostra, como tal para o estudo de capacidade esta amostra não foi contabilizada.

Tabela 4.25 Estatística D para a distribuição de resíduos das amostras da QP.

D	D_{crit}	Crítério
0,089	0,111	$D < D_{crit}$

Estudo da capacidade e controlo estatístico do processo de enchimento

Nas tabelas 4.26 e 4.27 apresentam-se os limites revistos calculados para a construção das cartas de controlo para os parâmetros de controlo das massas individuais durante o enchimento.

Tabela 4.26 Limites de controlo revistos calculados para construção das cartas da média e desvio padrão.

Limites Revistos para Carta da Média e Desvio Padrão				
LSCX	1,028		LSCS	0,013
LCX	1,022		LCS	0,008
LICX	1,015		LICS	0,004

Tabela 4.27 Limites de controlo revistos calculados para construção das cartas da média e amplitude.

Limites Revistos para Carta da Média e Amplitude				
LSCX	1,028		LSCR	0,050
LCX	1,022		LCR	0,030
LICX	1,015		LICR	0,010

No cálculo dos limites das cartas de controlo iniciais, foi detetada a existência de causas especiais de variação (Regra 1) nos grupos de amostras 5 (tabela 4.23) para a roda doseadora A e roda doseadora B. Investigações posteriores revelaram a possibilidade de a causa estar associada a pequenas alterações da pressão de azoto (utilidade utilizada no equipamento de enchimento) aquando do funcionamento simultâneo das 2 linhas das UP. Pela análise da carta (Figura 4.5) construída com os parâmetros das restantes amostras ordenados por ordem de experiência conclui-se pela verificação das regras descritas na tabela 6, que o processo não apresenta mais causas de variação especial. Com um número maior de amostras poderia verificar-se a existência da Regra 4, no entanto esta é justificada pela utilização de 2 rodas doseadoras, e das amostras serem recolhidas de forma aleatória, o que é representado por uma tendência na carta de controlo.

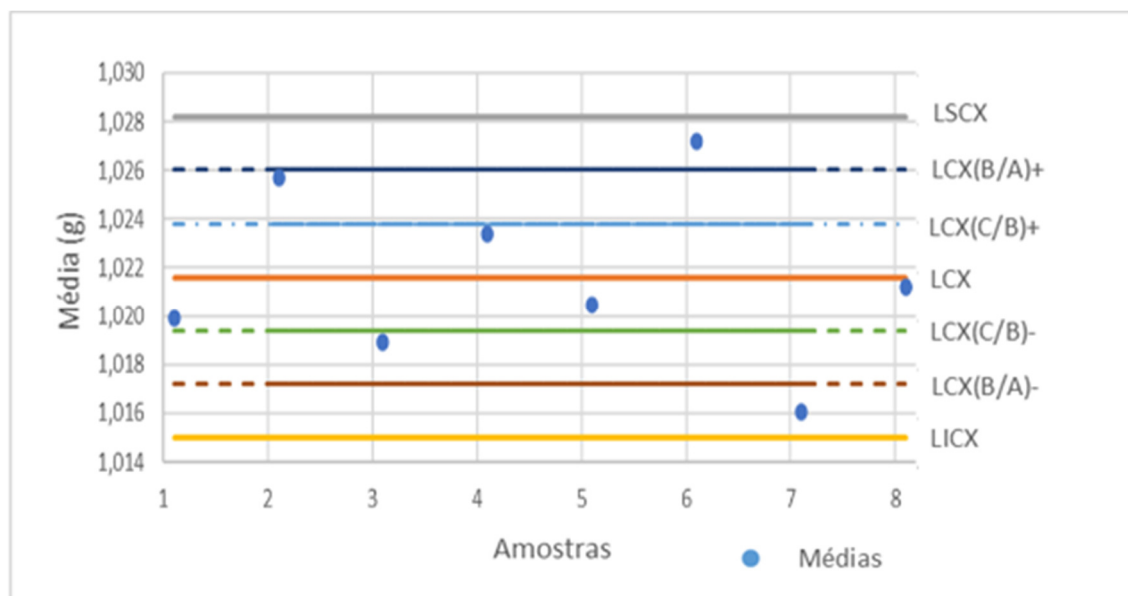


Figura 4.5 Carta de Controlo para a média das massas das amostras da QP.

Pela análise da Figura 4.6 podemos verificar que não existem causas especiais de variação para o desvio padrão do processo e que existe variabilidade suficiente na amostra (não existência apenas de pontos na zona C).

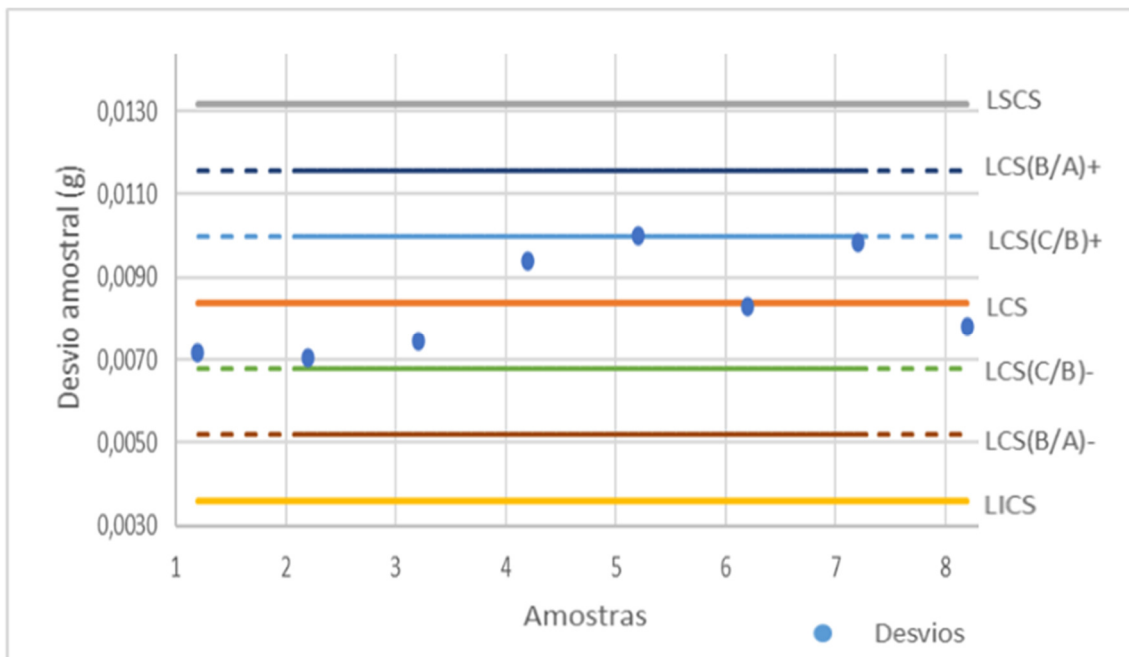


Figura 4.6 Carta de controlo para o desvio padrão das amostras da QP.

Pela análise da Figura 4.7 podemos verificar que não existem causas especiais de variação para a amplitude do processo.

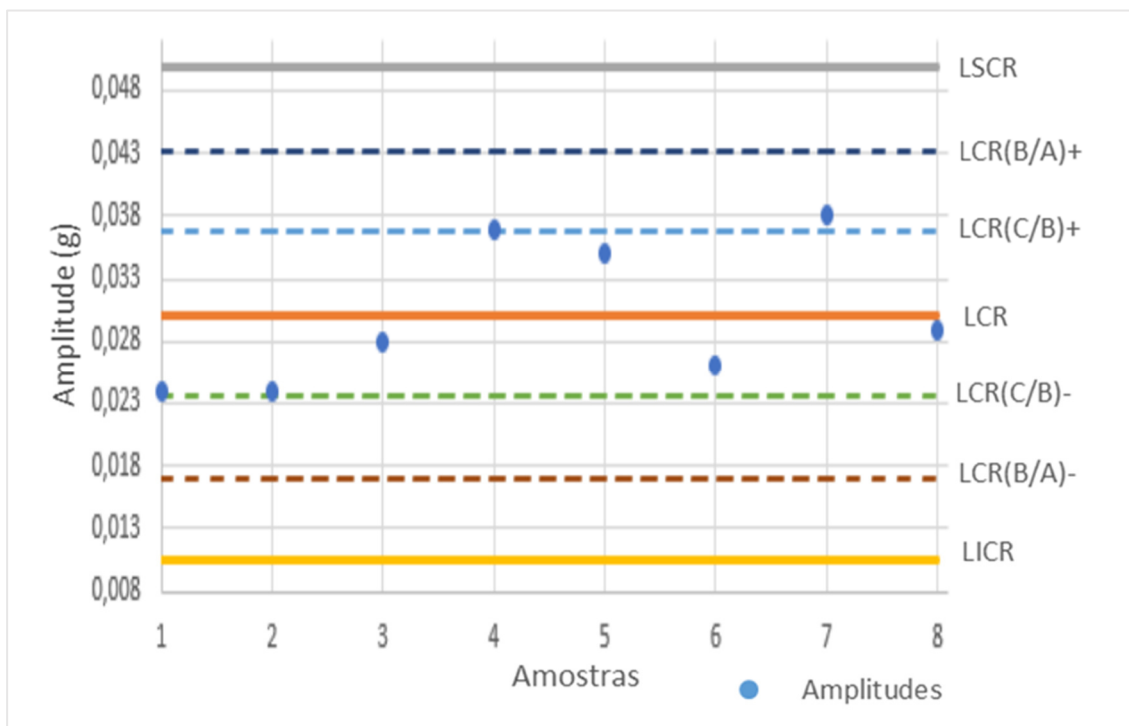


Figura 4.7 Carta de controlo para a amplitude das amostras da QP.

Como se pode verificar na Tabela 4.28, o processo é capaz ($C_p \geq 1,33$ e $C_{pk} \geq 1,33$) apresentando um índice de capacidade C_p mais elevado que a especificação ($C_p \geq 1,00$). É possível concluir também que o processo está aproximadamente centrado ($C_{pki} = 1,98 \approx 2,01 = C_{pks}$) nas amostras testadas. Conclui-se que o processo está sob controlo estatístico.

Tabela 5 Estimativa dos parâmetros de controlo da capacidade do processo para as amostras da QP.

Parâmetro	Resultados	Critério de Aceitação
σ^{\wedge} (g)	0,009	Observação
Cp	2,00	$\geq 1,00$ (satisfatório)
Cpk	1,98	Observação

4.6. Validação de Processo de Fabrico

4.6.1. Teste VP1 –Teste de homogeneidade de mistura de SA

Para a avaliação de homogeneidade ou uniformidade de mistura foram obtidos os resultados para o doseamento da SA do 1º lote de validação apresentados na tabela 4.29. Pode-se verificar que os resultados se encontram dentro dos limites de aceitação pois nenhum valor de doseamento de SA se encontra fora do intervalo de especificação (90-115%) e a média dos doseamentos de SA em cada fase está contida no intervalo especificado (95-105%). Verifica-se ainda que o coeficiente de variação das 3 amostras por fase de enchimento é inferior a 5%.

Tabela 4.29 Resultados dos ensaios de doseamento de SA (%) para avaliação da homogeneidade de mistura.

Lote	1					Critérios de Aceitação
Fase de enchimento	Início	1h	2h	3h	Total	
Amostras (%SA) (U _{ISA} / U _{ISA_rótulo})	97,9	97,4	99,9	97	-	90-115
	98,9	98,4	96,9	98,9	-	90-115
	97,8	98,3	98,6	96,8	-	90-115
Média de amostras por fase (%SA)	98,2	98,0	98,5	97,6	98,1	95-105
Desvio da amostra por fase (%SA)	0,61	0,55	1,50	1,16	0,95	-
C.V. (%)	0,62	0,56	1,53	1,19	0,96	≤ 5
Número de amostras por fase	3	3	3	3	12	-

Os resultados para o estudo estatístico da normalidade das amostras através do Teste de Kolmogorov-Smirnov apresentam-se na tabela 4.30. Conclui-se que não existe evidência para que as amostras não representem uma Distribuição Normal, pois verifica-se a condição $D < D_{crit}$. As tabelas do cálculo do valor de D e o gráfico de aproximação à distribuição normal constam no anexo D e para referência às amostras e resultados deste teste utilizou-se “VP1”.

Tabela 6 Estatística D para a distribuição das amostras do VP1.

D	D _{crit}	Critério
0,120	0,242	$D < D_{crit}$

Utilizando o método OneWayANOVA em que o fator estudado foi o doseamento de SA para diferentes tempos de enchimento construiu-se a Tabela ANOVA (tabela 4.31). Conclui-se que não existem diferenças significativas nas variâncias para o enchimento nos diferentes tempos para uma significância de 5% devido às condições verificadas $F_0 < F_{crit}$ e $p\text{-value} > 0,05$ (5%). Pela raiz quadrada dos erros estimou-se o desvio padrão em $\sigma^{\wedge}=1,03$. As tabelas para construção da ANOVA constam nos anexos referentes ao teste VP1.

Tabela 4.31 Tabela ANOVA para o teste de homogeneidade de mistura VP1

F.V	SS	gl	MS	F ₀	F _{crit}	p-value
Fase (B)	1,3	3	0,43	0,4008	4,0662	0,7564
erro (W)	8,6	8	1,07			
Total (T)	9,8	11				

Posteriormente foram analisados os resíduos de forma a verificar os pressupostos de variância. As tabelas dos cálculos e normalidade de resíduos e gráficos de análise de resíduos contam nos anexo D referentes ao teste VP1 do VPF. Na tabela 4.32 apresenta-se o valor da estatística D calculada para os resíduos.

Tabela 4.32 Valor da estatística D para a distribuição de resíduos do teste VP1

D	D _{crit}	Crítério
0,146	0,242	D < D _{crit}

De seguida para um maior conhecimento do processo construiu-se a Carta de Pré-controlo da Média (figura 4.8) com o intuito de verificar inicialmente que o processo de mistura se encontrava centrado em função às especificações (Linhas superior e inferior de controlo na carta da pré-controlo equivalem respetivamente aos limites superior e inferior de especificação e o limite central corresponde ao valor nominal, neste caso: 100). Verifica-se que o processo aparenta estar ligeiramente descentrado em relação ao valor nominal.

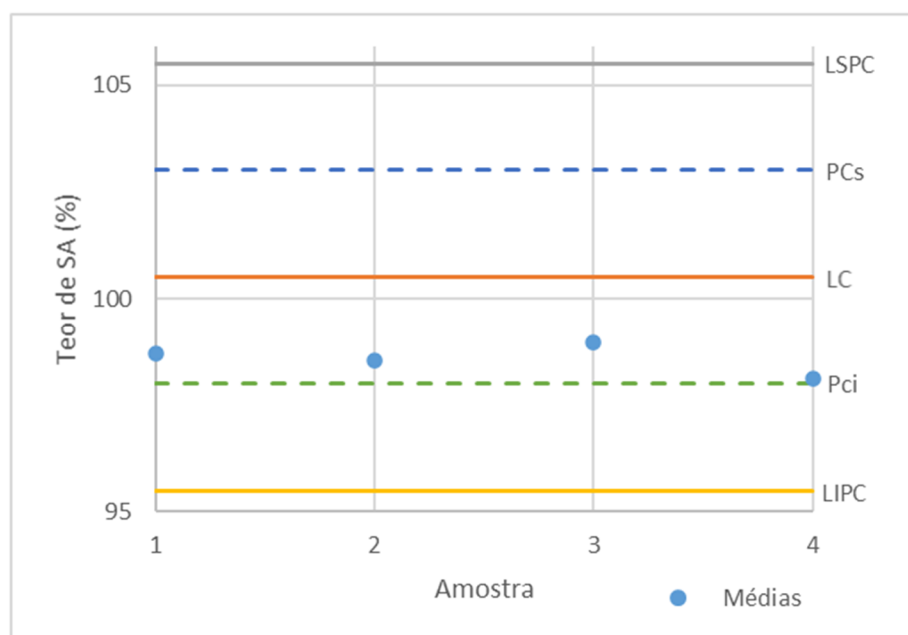


Figura 4.8 Carta de Pré-Controlo da Média das amostras do teste VP1 para o 1º lote de validação.

Posteriormente para um melhor estudo da capacidade do processo poderiam ser construídas cartas de controlo para a média e o desvio padrão do processo de mistura. Na tabela 4.33 são apresentados os limites de controlo para a construção das cartas que foram utilizadas para calcular os índices de capacidade para o doseamento. Não se devem confundir estes resultados com os resultados dos índices de capacidade de controlo IPC do VP2 (controlo de massas individuais).

As cartas de controlo não foram construídas para esta fase do processo porque o número de amostras não é suficientemente representativo do processo para aplicação das regras das cartas de controlo. Para observação estimaram-se os valores do desvio padrão e do índice de capacidade Cp para o 1º lote de validação apresentados na Tabela 4.34. Verifica-se que o índice de capacidade estimado é satisfatório ($Cp \geq 1,00$). Para validação é necessário que o índice de capacidade das amostras dos 3 lotes de validação cumpra os mesmos requisitos.

Tabela 4.33 Limites de controlos para construção das cartas da média e desvio padrão para o teste VP1.

Limites de controlo para a carta da Média e Desvio Padrão			
LSCX	99,9	LSCS	2,45
LCX	98,1	LCS	0,96
LICX	96,2	LICS	0

Tabela 4.34 Estimativa dos parâmetros indicativos da capacidade de doseamento do teste VP1 para o 1º lote de validação.

Parâmetro	Valor	Critério
σ^{\wedge} (%SA)	1,08	Observação
Cp	1,55	$\geq 1,00$

Foi ainda analisada a esterilidade de 5 amostras por cada dia de enchimento para cada um dos lotes de validação e obtiveram-se resultados conformes.

4.6.2. Teste VP2 – Teste do processo de enchimento

4.6.2.1. Teste da Massa Média e Uniformidade de Massa

Podemos verificar inicialmente nos resultados do teste da massa média (tabela 4.35) que todas as médias das diferentes fases de enchimentos para os 3 lotes estão contidas dentro dos valores de aceitação. A uniformidade de massa é verificada pelas condições:

- A Massa média está compreendida no intervalo de valores [0,9709;1,0731] (Massa média $\pm 5\%$).
- Nenhuma amostra individual apresenta um desvio em percentagem superior a 20% e não mais de 2 desvios superiores a 10% [Farmacopeia Europeia. Uniformidade de massa.2.9.6].

Tabela 4.35 Resultados do teste da Massa média e Uniformidade de Doseamento do VP2.

Parâmetros	Fase	Média(g)	S (g)	C.V. (%)	Desvio Máx. (g %)
Lote 1	Início	1,0225	0,019	1,9	0,9665 -5,48%
	Meio	1,0193	0,016	1,6	1,0560 3,60%
	Fim	1,0083	0,012	1,2	1,0267 1,82%
Lote 2	Início	1,0243	0,0082	0,8	1,0404 1,57%
	Meio	1,0226	0,0061	0,6	1,0114 -1,10%
	Fim	1,0258	0,0051	0,5	1,0375 1,14%
Lote 3	Início	1,0208	0,0083	0,81	0,9994 -2,10%
	Meio	1,0196	0,0092	0,9	1,0019 -1,74%
	Fim	1,0206	0,0153	1,5	0,9842 -3,57%
Critérios de aceitação		0,9709-1,0731	-	Observação	desvio <10%*
*Não mais de 2 desvios com desvio >10% e não mais que 1 desvio >20%					

Apresenta-te o utilizando valor para a estatística D do Teste de Kolmogorov-Smirnof na Tabela 4.36 face ao valor de aceitação. Pode-se concluir que a distribuição das amostras é aproximadamente Normal.

Tabela 4.36 Estatística D para a distribuição das médias das amostras dos testes de controlo de massas do VP2.

D	D _{crit}	Crítério
0,2670	0,271	D<D _{crit}

Na análise de variância utilizando o método *OneWayAnova* verificou-se que não existiam diferenças significativas das variâncias entre os níveis do fator estudado, que neste caso foi a média das massas individuais para cada um dos lotes de validação. Verificando-se as condições $p > 0,05$ e $F_0 < F_{crit}$ na tabela 4.37, pode-se concluir que não existem diferenças significativas entre as variâncias para uma significância de 5%. Estimou-se também o desvio padrão: $\sigma^2 = 0,0044$.

Tabela 4.37 Tabela ANOVA para o estudo das médias amostrais a um fator (lote de validação).

Fontes variação	SS	gl	MS	F ₀	F _{crit}	p-value
Máqui. (B)	0,0001	2	4,26E-05	2,1853	5,1433	0,1937
erro (W)	0,0001	6	1,95E-05			
Total (T)	0,0002	8				

Posteriormente, na análise de resíduos verificaram-se os pressupostos da variância. Os gráficos de aproximação de distribuição normal e aleatoriedade de amostras constam nos anexos referentes ao teste VP2 Massa média. Matematicamente foram comparados os valores de D e D_{crit} (tabela 4.38). Verificando a condição $D < D_{crit}$ podemos afirmar que os dados das amostras se podem aproximar a uma distribuição normal.

Tabela 7 Estatística D para a distribuição de resíduos das amostras do controlo de massas do VP2.

D	D _{crit}	Crítério
0,2446	0,271	D<D _{crit}

Construiu-se uma carta de pré-controlo para a média (figura 4.9) inicialmente para verificar que os valores da massa média estavam entre os valores de especificação e centrados. A análise da carta indica que o processo aparenta estar controlado sem necessitar de alterações (5 pontos consecutivos na zona C).

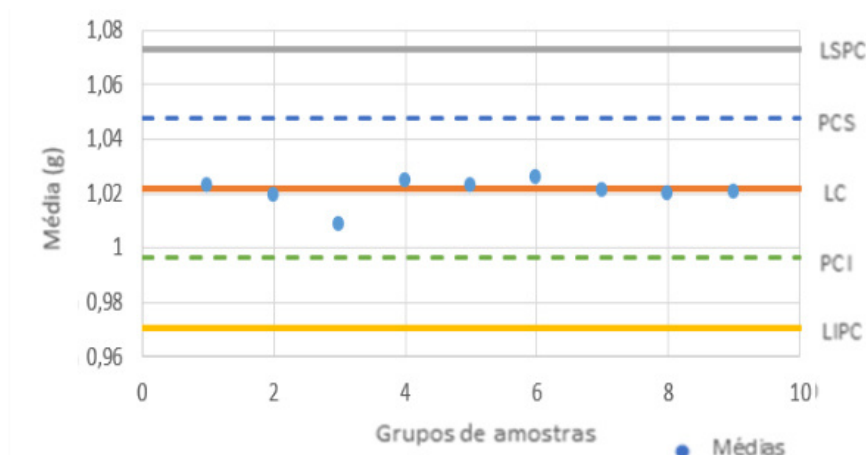


Figura 4.9 Carta de Pré-controlo do teste da massa média do VP2.

Para observação dos parâmetros de capacidade do processo construiu-se a tabela 4.39 que apresenta os valores estimados com base nas amostras recolhidas durante o teste da massa

média do VP2. Para validação, na fase 2 de IPC, é realizado este estudo, mas para todas as amostras de massas individuais recolhidas durante os lotes de validação, em que o índice de capacidade dos 3 lotes deve ser superior a 1,00.

Foi ainda estimado o desvio padrão pelo método ANOVA e nos cálculos dos limites de controlo (tabela 4.40). Esta comparação foi realizada por se terem utilizado nos cálculos os valores aproximados dos parâmetros amostrais em vez do conjunto de massas individuais total. Estimou-se também um desvio padrão individual para cada um dos lotes de validação (σ_i^{\wedge}).

Tabela 8 Estimativas de parâmetros indicativos da capacidade de processo para o teste da massa média do VP2.

Variável	Valor	Critério
Média (g)	1,0191	0,9707-1,0731
Média de S (g)	0,0088	-
σ^{\wedge} (g)	0,0089	-
Cp	1,92	Obs.
Cpk	1,81	Obs.

Tabela 4.40 Comparação de valores estimados para o desvio padrão das amostras do teste de massa média do VP2.

Lote	σ^{\wedge} (ANOVA/g)	σ_i^{\wedge} (Cp) (g)	σ^{\wedge} (Cp) (g)
1	0,0044	0,0162	0,0089
2		0,0066	
3		0,0111	

4.6.2.2. Teste de Uniformidade de Dosagem

Inicialmente verificou-se que pela análise da tabela 4.41 que os valores dos parâmetros estudados se encontram dentro dos intervalos de especificação para o 1º lote de validação.

Tabela 9 Resultados para a uniformidade de dosagem de SA do VP2, por uniformidade de conteúdo, para o 1º lote de validação.

Lote	1			Total	Critério
Tempo relativo de recolha	Início	Meio	Fim		
Teor (%) de SA de amostras face à composição registada no rótulo (100%) para as diferentes fases de enchimento (10 amostras por fase)	98,6	97,7	98,5	30 amostras	90-115
	98	96,7	96,6		
	98	103,6	96,7		
	98,4	99	95,9		
	97,3	99,1	96,2		
	97	98,6	100,4		
	98,5	96,3	95,8		
	99,6	95,3	99,4		
	97,5	98,4	97,4		
	98,4	97,6	96,5		
Desvio amostral	0,75	2,25	1,58	1,64	-
Média (%SA)	98,1	98,2	97,3	97,9	95-105
C.V. (%)	0,76	2,29	1,62	1,67	Obs.
AV10	2,2	5,7	4,9	-	≤15
AV30	3,9				≤15**
Maior desvio**	-	-	-	95,3 (4,7%)	0,75M-1,25M

Verificou-se a conformidade para os valores estimados individuais para o doseamento da SA que estão compreendidos entre 90-115%, as médias do doseamento de SA para cada uma das fases de enchimento estão compreendidas entre 95-105%, os valores de aceitação calculados são inferiores a 15 e nenhum valor de doseamento individual está fora do intervalo $(1 \pm 25 \times 0,01)M$.

É possível afirmar que as amostras se aproximam a uma distribuição Normal, pela verificação da condição $D < D_{crit}$ (tabela 4.42).

Tabela 4.42 Estatística D para a distribuição das amostras do teste de uniformidade de doseamento do VP2 para o 1º lote de validação.

D	D_{crit}	Critério
0,135	0,161	$D < D_{crit}$

Para efetuar a análise de variância construiu-se a tabela 4.43 e verificou-se que não existem diferenças significativas da variância entre as amostras recolhidas nas diferentes fases de enchimento (fator estudado). Esta afirmação é justificada pela verificação das condições $p > 5\%$ e $F_0 < F_{crit}$.

Tabela 4.43 Tabela ANOVA com um fator das amostras de doseamento de SA do VP2.

Fontes de variação	SS	gl	MS	F_0	F_{crit}	p
Fase de enchimento (B)	4,8	2	2,38	0,8779	3,3541	0,4272
erro (W)	73,1	27	2,71			
Total (T)	77,9	29				

Pelos gráficos que constam no Anexo F e pelo valor da estatística de teste D face ao D_{crit} representados na tabela 4.44, foi verificada a normalidade da distribuição de resíduos que verifica os pressupostos assumidos como válidos na análise de variância anterior.

Tabela 4.44 Estatística D para a distribuição dos resíduos das amostras do teste de doseamento de SA do VP2.

D	D_{crit}	Critério
0,1542	0,1610	$D < D_{crit}$

Para o estudo da capacidade foram calculados os limites de controlo para a construção de cartas (tabela 4.45), de seguida estimou-se o desvio padrão e foram determinados os índices de capacidade apresentados na tabela 4.46. Estes não devem ser confundidos com os índices de capacidades calculados em IPC, com a especificação para o C_p de $C_p \geq 1,00$. Pela análise da tabela 4.46 podemos verificar que o processo é capaz e satisfatoriamente centrado, pois $C_p \geq 1,33$ e $C_{pk} \geq 1,33$.

Tabela 4.45 Limites de controlo para construção de cartas da média e do desvio padrão para as amostras de uniformidade de doseamento do VP2.

Limites de controlo para construção de cartas				
LSCX	99,4		LSCS	0,4
LCX	97,9		LCS	1,5
LICX	96,4		LICS	2,6

Tabela 4.46 Estimativa dos parâmetros indicativos da capacidade do processo para o doseamento de SA do VP2.

Variável	Valor
σ^{\wedge} (g)	1,57
Cp	2,12
Cpk	1,68

Controlo IPC

Na segunda fase de IPC são controlados os parâmetros indicado na tabela 4.47. Os resultados do controlo de massas não fazem parte desta dissertação, mas foram calculados como demonstrado nas amostras da QP e obtiveram resultados conformes com os critérios de aceitação. Os testes de estanquicidade foram realizados a 5 frascos para cada fase de enchimento e para os 3 lotes de validação e obtiveram resultados conformes (estanquicidade). A inspeção visual do aspeto dos frascos faz parte da monitorização diária do processo e produto, mas não da validação de processo de fabrico.

Tabela 4.47 Critérios de aceitação para os parâmetros controlados no IPC2.

Teste	Parâmetro	Critério
Controlo de massas	Cp	$\geq 1,00$
Estanquicidade	Estanquicidade	Estanque
Inspeção visual	Aspeto dos frascos	Ausência de lascas e manchas nos frascos. Presença de cápsula e rolha. Aspeto do pó conforme (praticamente branco)

4.6.3. Teste VP3 – Avaliação de Qualidade final do produto acabado

Ao analisar os resultados da avaliação final do produto podemos verificar que todos os parâmetros são conformes com as especificações como representado na tabela 4.48. Nesta análise pode-se verificar que nos 3 lotes de validação houve conformidade em todas as especificações físicas, químicas e microbiológicas da avaliação final de produto acabado.

Tabela 10 Características do PA avaliadas no VP3 para os 3 lotes de validação e respetivos critérios de aceitação (parte 1/2).

Parâmetro		Lote			Critério de Aceitação
		1	2	3	
Aspeto		Conforme	Conforme	Conforme	Pó branco
Identificação de substâncias	Penicilina G (TLC)	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
	Penicilina G (HPLC)	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
	Sódio (precipitação)	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
	Citrato(colorimetria)	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
pH (após reconstituição)		7,4	7,4	7,3	5,0-7,5

Tabela 11 Características do PA avaliadas no VP3 para os 3 lotes de validação e respetivos critérios de aceitação (parte 2/2).

Parâmetro		Lote			Critério de Aceitação
		1	2	3	
Teor em água (%)		7,1	7,1	6,8	5,0-8,0
Seringabilidade		Satisfaz	Satisfaz	Satisfaz	Satisfaz
Doseamento de SA (UI/dose)		1188314	1171261	1186856	1080000-1380000
Doseamento de SA (%)		99,0	97,6	98,9	90-115
Substâncias aparentadas	Impureza C (por HPLC) (%)	1,0	1,2	<2	≤2
	Restantes impurezas (por HPLC) (%)	0,2	0,2	<1	≤1
Uniformidade de massa	Massa Média (g)	1,0205	1,0158	1,0209	0,9709-1,0731
	Mínimo (%)	3,2	3,3	2,7	<10*
	Máximo (%)	3,1	2,6	1,9	<10*
	C.V. (%)	1,9	1,7	1,3	Observação
Uniformidade de dosagem	Média do doseamento de SA (%)	99,1	97,6	99,1	95-105
	AV10	4,4	4,7	2,5	<15
	AV30	1,65			<15**
Esterilidade		Estéril	Estéril	Estéril	Estéril
Endotoxinas bacterianas (U _i endotoxinas/ (100 U _{ISA}))		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

* Não mais de 2 desvios maiores que a especificação.

** AV30 deve ser inferior à especificação (15) e não deve existir, nas amostras de uniformidade de dosagem nenhum desvio superior a 25% da dosagem indicada no rótulo.

4.7. Limites para a Validação de limpeza dos principais equipamentos de produção

Foram calculados as SCEP, LRS, LRA e LA para os diferentes equipamentos selecionados na validação de limpeza. Estes resultados são apresentados nas tabelas 4.49 e 4.50. Com o cálculo destes limites é possível proceder-se aos ensaios de validação de limpeza.

Tabela 4.49 Valores para as áreas SCEP e LRS.

Equipamento	Áreas SCEP (cm ²)	LRS (µg/cm ²)
Máquina de enchimento	24548,7	1,79
Reservatório de Mistura	15892,8	2,77

Tabela 4.50 Valores de LA para os equipamentos a amostrar na avaliação de resíduos de agentes de limpeza e de SA da validação de limpeza.

Equipamento	LA ($\mu\text{g}/\text{mg}$ ou ppm) para resíduos de agentes de limpeza	LA ($\mu\text{g}/\text{mg}$ ou ppm) para resíduos de SA
Máquina de enchimento	2,24	6,08
Reservatório de Mistura	2,24	9,39

5. Conclusões e propostas de trabalho futuro

Utilizando uma abordagem de FMEA, na análise de risco inicial foram identificados 8 modos de falha (tabela 5.1 – coluna 1) que representavam um nível de risco médio, dos quais 6 apresentavam um RPN (Risk Priority Number) de 12. Os restantes modos de falha foram identificados e classificados com níveis de risco baixo. Após esta avaliação foram planeadas e aplicadas medidas de mitigação de risco como as avaliações à contaminação microbiológica de superfícies realizadas. Foi possível verificar nas avaliações realizadas que as operações monitorizadas são realizadas de forma eficiente na prevenção da contaminação microbiológica. Foi ainda realizada a validação de processo de fabrico na qual os resultados obtidos foram conformes e permitem evidenciar que o processo se encontra controlado e produz um produto conforme com as especificações. Por fim, foi feita nova análise de risco aos modos de falha que se pretendiam controlar em que se verificou uma diminuição de 8 para 3 modos de falha com um nível de risco médio (tabela 5.1 – coluna 2) indicando uma melhoria na estratégia de controlo da contaminação e consequentemente na qualidade do processo. Para estes modos de falha que ainda possuem um risco de nível médio foram ainda sugeridas ações de melhoria.

Foi possível a redução do risco de alguns modos de falha associados à contaminação microbiológica ou produção de produto não conforme com as especificações através da análise de risco realizada e implementação de monitorizações ou alterações significativas do procedimento de operações envolvidas no processo. Esta redução foi mais significativa em 4 dos 6 modos de falha identificados com maiores RPNs (RPN =12) que foram os associados à: contaminação por uma incorreta limpeza ou utilização após limpeza de equipamentos, intervenção humana, nomeadamente da máquina de enchimento assético durante o processo de montagem, contaminação das instalações após o processo de limpeza ou devido a uma desinfeção insuficiente devida à existência de resíduos de agentes de limpeza nas superfícies. Um resumo desta análise é apresentado na tabela 5.1 em que são comparados os modos de falha com risco médio ou elevado na análise antes e após aplicação de medidas de mitigação de risco. Pode-se concluir que após a aplicação destas medidas a maioria dos modos de falha encontra-se controlado com RPN iguais ou inferiores a 6 (nível baixo de risco).

Tabela 12 Resumo da avaliação de risco: modos de falha com nível de risco médio/elevado na análise antes e depois da aplicação de CAPA.

Parâmetro	Avaliação inicial (modos de falha de nível médio/elevado)	Avaliação após CAPA (modos de falha de nível médio/elevado)
Entradas de material	1	1
Intervenção humana	1	0
Instalações	0	-
Limpeza/Desinfeção de salas	2	2
Limpeza e utilização de equipamentos	4	0
Utilidades	0	-
Controlos e monitorização	0	-
Métodos e processos	0	-
Avaliação de dados	0	-

Os estudos de avaliação de esterilidade realizados foram todos conformes, indicando que os processos de limpeza, desinfeção ou esterilização monitorizados foram eficazes na remoção de microrganismos para os limites recomendados das respetivas áreas classificadas. É necessário concluir estes ensaios para mais entradas de material ou operações de limpeza para evidenciar a robustez da operação na obtenção de resultados conformes.

No entanto, a Garantia de Qualidade é um “processo contínuo” e após a análise de risco, existem ainda 1 modo de falha com um nível de risco não aceitável (Tabela 5.1) e alguns estudos, monitorizações ou validações que não foram concluídos. Dentro destes modos de falha destaca-se a entrada de materiais pelas antecâmaras de material mediante desinfecção aérea, que apesar de ser seguida de um processo de desinfecção aérea, é um processo manual e como um índice de ocorrência de falha maior que os processos de esterilização por calor seco e por vapor e os modos de falha associados a uma limpeza e desinfecção ineficaz por existência de resíduos de agentes de limpeza.

Foram sugeridas medidas de mitigação de riscos para os modos de falha existentes que apresentem ainda um nível de risco médio ou elevado com o objetivo de reduzir os fatores de ocorrência e/ou detecção dos respetivos modos de falha, de forma a diminuir a frequência ou a dificuldade de detecção de uma falha. Destas medidas sugeridas destacam-se:

- A obtenção de uma pequena unidade de desinfecção aérea para a câmara de passagem (*pass-box*) de forma a diminuir a quantidade de materiais que entram mediante desinfecção de superfícies manual nas antecâmaras de material;
- Restabelecer uma monitorização microbiológica semestral para os materiais que entram pelas antecâmaras de material;
- Realização de uma investigação às superfícies das salas para averiguar a causa do modo de falha associada a uma limpeza e desinfecção pouco eficazes devido à existência de resíduos nas superfícies;
- Estabelecer um plano de monitorização microbiológica periódico (semestral) para as superfícies das salas classificadas.

Durante a Validação do Processo de Fabrico foi possível verificar, como mostra a tabela 5.2 que o processo se encontra adequadamente controlado e é capaz de produzir produto conforme as especificações do mesmo (URS – *User Requirement Specifications*) através dos testes:

- VP1 – Homogeneidade de mistura em que foi verificada uma média de 98,1% $U_{SA}/U_{SA-rótulo}$ e um coeficiente de variação de 0,96% para as 12 amostras recolhidas relativas ao 1º lote de validação.
- Fase 1 de IPC em que se verificou um índice de capacidade Cp de 1,55 para o processo de mistura das matérias-primas.
- VP2 – Avaliação do enchimento: no teste de uniformidade de massa foi verificada a massa média para as 3 diferentes fases de enchimento (correspondente a 10 amostras por fase) para cada um dos 3 lotes de validação. Foi verificado também a ausência de desvios maiores que 10% em massa. No teste de uniformidade de dosagem verificou-se uma média de 97,9 $U_{SA}/U_{SA-rótulo}$ e um AV30 de 3,9 para as 30 amostras do 1º lote de validação. É verificado também que nenhum dos AV10 (corresponde às 10 amostras de 1 fase de enchimento) foi superior ao limite de especificação ($AV_{10} < 15$).
- Fase 2 de IPC em que se verificou a estanquicidade de 5 frascos por fase de enchimento para os 3 lotes de validação e foram ainda realizados ensaios de esterilidade ao produto que obtiveram resultados conformes também para os 3 lotes de validação.
- VP3 – Avaliação final de qualidade em que todos os critérios avaliados obtiveram resultados conformes com as especificações como indicado na tabela 4.48.

Com os resultados obtidos e a verificação de conformidade nos resultados dos restantes testes não apresentados (Uniformidade de doseamento de SA para os testes VP1 e VP2 para o 2º e 3º lotes de validação conformes; índice de capacidade Cp para o doseamento de SA do IPC do VP1 calculado para os 3 lotes de validação conforme; e o índice de capacidade Cp para o controlo de massas do IPC do VP2 calculado para os 3 lotes de validação conforme), é possível validar o processo de fabrico do produto acabado em estudo. Um resumo dos resultados dos testes da validação do processo de fabrico é apresentado tabela 5.2 em que estão assinalados os resultados abordados nesta dissertação. A simulação de processo asséptico realizada para o produto e dosagem em validação obteve também resultados conformes para 3 lotes consecutivos.

Tabela 5.2 – Resultados da Validação de Processo de Fabrico e respetivas variáveis controladas.

Testes	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Parâmetros de controlo
VP1 – Homogeneidade de mistura	Conforme*	Conforme	Conforme	Identificação de SA; Quantidade de SA (UI).
Fase 1 da IPC – Capacidade do processo de mistura	Conforme	Conforme	Conforme	Capacidade.
VP2 – Uniformidade de massa	Conforme*	Conforme*	Conforme*	Massa média (g); Observações individuais (%) (desvios).
VP2 – Uniformidade de Doseamento	Conforme*	Conforme	Conforme	Quantidade de SA (UI); AV (<i>Acceptance Value</i>)
Fase 2 de IPC: controlo de massas individuais; fecho assético; esterilidade.	Conforme Conforme* Conforme*	Conforme Conforme* Conforme*	Conforme Conforme* Conforme*	Massa das doses unitárias (g); Esterilidade; Estanquicidade.
VP3 – Avaliação final do produto acabado	Conforme*	Conforme*	Conforme*	Identificação e quantidade de SA (UI); Massa média (g); Aspeto visual do pó; pH; Teor em água (%); Teor de impurezas (%); AV; Esterilidade; Seringabilidade; Concentração de endotoxinas ($UI_{endotoxinas} / 100UI_{SA}$)

Esta validação concorrente termina o processo de validação do setor da UP estudado (e previamente qualificado), para a produção do produto cujo processo de fabrico foi validado. Isto significa que se evidenciou que o processo é eficaz e robusto para a produção do produto em estudo. No entanto para concluir a Validação do processo (PMV) é necessário ainda concluir a validação dos restantes processos de limpeza (desinfecção ou esterilização).

5.1. Trabalho futuro

Para uma continuação da diminuição do risco de contaminação microbiológica e para a aceitação dos novos níveis de risco calculados é necessária a conclusão dos seguintes trabalhos:

- Continuação da validação do processo de desinfecção de superfícies nas antecâmaras de materiais para os materiais que entram nas APA, em que é necessária a obtenção de resultados conformes para mais 2 entradas de material para a linha 1 da UP, 3 entradas de material para a linha 2 da UP (processo de validação completo) e 3 entradas de material para a linha da UC, pois o 1º lote/entrada de material será complementar para efeitos de validação, pois a ausência da amostragem antes do processo de desinfecção não permite a melhor avaliação dos resultados.
- Implementação e validação de uma unidade de desinfecção aérea na câmara de transferência de materiais entre a sala de lavagem e a APA para os equipamentos não esterilizados, de forma a diminuir a frequência da entrada e desinfecção de alguns materiais pelas respetivas antecâmaras.
- Replicação dos ensaios de avaliação de esterilidade aquando da montagem das máquinas de enchimento para mais 2 montagens para os 3 setores estudados, de forma a evidenciar que a constância de resultados conformes e que a montagem da máquina não representa um risco frequente de contaminação microbiológica. Este ensaio de avaliação de esterilidade deve ser utilizado com uma regularidade definida para a melhoria da monitorização de superfícies do equipamento durante a montagem. Sugere-

se uma verificação anual para os diferentes formatos da máquina (influenciados pelo volume dos recipientes) ou para um formato considerado um cenário “pior-caso” quando justificável.

- Implementação do ensaio de avaliação de esterilidade das superfícies dos equipamentos da zona crítica do enchimento pertencentes à classe A e B com uma periodicidade definida, ou quando existam alterações ao processo de limpeza baseadas num processo já validado para a linha de produção do setor em estudo.
- Conclusão da Validação de limpeza dos principais equipamentos de produção da Linha 2 da UP para um produto representativo de um cenário “pior-caso”.
- Validação do processo de fabrico para os restantes produtos que se pretendam produzir na linha 2 de produção de injetáveis da UP.

Para a linha 1 de produção de injetáveis da UP, a validação do processo de desinfeção aérea com peróxido de hidrogénio para que se possa substituir o agente desinfetante atual (mistura de formaldeído com metanol).

Referências

- [1] “Quem somos”, Atral S.A., consultado online em atral.pt/quem-somos em Outubro de 2020.
- [2] “Laboratórios Atral”, 2015, consultado online em restosdecoleccion.blogspot.com/2015/07/laboratorios-atral.html em Dezembro de 2020.
- [3] European Commission, “*EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*”, EudraLex, Volume 4, Introdução, 2010.
- [4] “EMA – Who we are?”, EMA, consultado online em ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are em Outubro de 2020.
- [5] “*Objetivos da EMA*”, EMA, consultado online em ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do em Outubro de 2020.
- [6] “*FDA Mission*”, FDA, consultado online em fda.gov/about-fda/what-we-do em Outubro de 2020.
- [7] “*PMDA Philosophy*”, PMDA, consultado online em pmda.go.jp/english/about-pmda/outline/0007.html em Fevereiro de 2021.
- [8] “*INFARMED: Apresentação*” consultado online em infarmed.pt/web/infarmed/apresentação em Novembro de 2021.
- [9] “*ICH Mission*”, ICH, consultado online em ich.org/page/mission em Fevereiro de 2021.
- [10] “ISO” consultado online em iso.org/about-us.html em Fevereiro de 2021.
- [11] Mindy, J., “*Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines: The Rules Governing Medical Products in the European Union*”, EudraLex, 2009.
- [12] Rodríguez-Pérez, J., “*The FDA and Worldwide Current Good Manufacturing Practices and Quality System requirements guidebook for finished pharmaceuticals*”, ASQ Quality Press, Wisconsin 2014.
- [13] European Commission, “*Annex 1: Manufacture of Sterile Medical Products*”, EudraLex Good Manufacturing Practices, Volume 4, 2008.
- [14] European Commission, “*Annex 2: Manufacture of Biological active substances and Medical Products for Human Use*”, EudraLex Good Manufacturing Practices, Volume 4, 2018.
- [15] European Commission, “*Annex 15: Qualification and Validation*”, EudraLex Good manufacturing Practices, Volume 4, 2015.
- [16] EDQM, EMA, “*Programme to rationalise international GMP inspections of active pharmaceutical ingredients/active substances manufacturers*”, 2018, p.1-7.
- [17] Diário da República: Decreto de Lei nº 176/2006, 30 de Agosto, 2006.
- [18] “*EMA: Regulamentação humana – Autorização de introdução de mercado*” consultado online em ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/obtaining-eu-marketing-authorisation-step-step.
- [19] WHO, “*Good Pharmaceutical Practices – Annex 1*” Technical Report Series, No. 996, 2016, pp. 71-84.
- [20] WHO, “*WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles – Annex 3*” Technical Report Series, No. 961, 2011, pp. 100, 131-137.
- [21] Wiggins, J., and Albanese, J., “*Why Pharmacopoeia Compliance is Necessary*”, BioPharm; Setembro, 2019, pp.18-25.

- [22] Neiger, J., "*Cleanroom standards*", European Pharmaceutical Review, Volume 12, No. 2, 2007, pp 92-97.
- [23] ISO 14644-1:2015, pp. 1-7.
- [24] Simoncelli, T. Héroux, S., "*Validating a Pharmaceutical Research and Development Facility: A Case Study*", 2002, Texas, EUA.
- [25] McElroy, J., "*How to Write An Effective Validation Master Plan*", Pharmaceutical Online, Fevereiro de 2019.
- [26] Fedotov, A., "*FDA and EU GMP Annex1 Differences in Cleanroom Specifications*", Regulatory Focus, 2019.
- [27] PIC/S, "*GMP Annex 1 revision, interpretation of most important changes for the manufacture of sterile medical products, 2008*", pp. 4-7.
- [28] Diretiva EN 1822 Standard. Absolute Filters (EPA, HEPA and ULPA).
- [29] Markarian, J., "*Best Practices in Using Isolator Technology*", Pharmaceutical Technology, Volume 44, No. 2, 2020, pp. 51-53.
- [30] European Commission, "*European Pharmacopoeia*", EDQM, 10ª Edição, 2020.
- [31] United States Pharmacopoeial Convention, "*United States Pharmacopoeia*", Chapter 905 - Uniformity of Dosage Units, Washington 2011.
- [32] European Commission, "*ICH guideline Q9 on quality risk management*", CHMP, 2015, pp. 4-9, 12-13.
- [33] European Commission, "*ICH guideline Q10 on Pharmaceutical quality system*", CHMP, 2008, pp. 7-15.
- [34] European Commission, "*ICH guideline Q7 on Good Manufacturing Practice of Active Pharmaceutical Ingredients*", CHMP, 2000, pp. 1-35.
- [35] Requeijo, J., Pereira, Z., "*Qualidade: Planeamento e controlo estatístico de processos*", Fundação da Faculdade de Ciências e Tecnologia Universidade Nova de Lisboa, 2ª edição, Almada, 2012.
- [36] Active Pharmaceutical Ingredients Committee, "*Guidance on Aspects of Cleaning Validation In Active Pharmaceutical Ingredient Plants*", APIC, 2016, pp. 6-14.
- [37] Forsyth, R., Nostrand, V., and Martin, G., "*Visible-Residue Limit for Cleaning Validation and its Potential Application in a Pharmaceutical Research Facility*", Pharmaceutical Technology, Volume 28, nº 10, 2004, p. 58-72.
- [38] Menezes, J., "*Quality Risk Management is getting more and more important*", ECA Academy, Maio de 2018.
- [39] MERCK, "*The swab with its own culture broth reservoir, minimizing the risk of secondary contamination due to handling*", EuropeanPharmaceuticaReview, Junho, 2019 consultado online em europeanpharmaceuticalreview.com/video/90771/video-the-swab-with-its-own-culture-broth-reservoir-minimizing-the-risk-of-secondary-contamination-due-to-handling/.
- [40] MERCK, "*Sterile Environmental Swabs*", consultado online em sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/microbiology/icr-swab.html.
- [41] Fisher, R.A., "*Statistical Methods for Research Workers*", Oliver & Boyd, Edinburgh, 1ª edição, 1992.
- [42] Le Blanc, Destin, "*Establisishing Scientificaly Justified Acceptance Criteria for Cleaning Validation of Finished Drug Products*", Pharmaceutical Technology, Volume 24, No 10, 2000.

- [43] Lodhi, B., Padamwar, P. and Patel, A., "*Cleaning Validation for pharmaceuticals, biopharmaceuticals, cosmetic and nutraceuticals industries*", JIPBS, Volume 1, No. 1, 2014, pp. 27-38.
- [44] Pettersson, M., "*Comparison of temperature effects on soil respiration and bacterial and fungal growth rates*", FEMS Microbiology Ecology, Volume 52, No. 1, March 2005, pp. 49–58.
- [45] European Commission, "*Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*", CHMP, 2014, pp. 3-6.

Anexos

Anexo A – documentos confidenciais referidos

Neste anexo é feita listagem dos documentos confidenciais da empresa a quais se fez referência.

- 1- Media Fill do Lentocilin S 1200, pó para suspensão injetável, frasco de 9mL.
- 2- Estratégia de Controlo da Contaminação Microbiana para os setores de processamento de produtos injetáveis.
- 3- Plano Mestre de Validação de Limpeza 2020.
- 4- Monografia Analítica do Lentocilin S 1200.
- 5- Protocolo de Validação do Processo de Fabrico de Lentocilin S1200, pó para suspensão injetável, Dimensão de Lote: 10000 UN, INJ2 – Linha 2.
- 6- Protocolo de Validação da Desinfecção Aérea com peróxido de hidrogénio mediante microdifusores, INJ2 – Linha1.
- 7- Protocolo de Validação de entrada/saída de materiais na APA por desinfecção nas antecâmaras de material.
- 8- Protocolo de Validação de Limpeza para a máquina de enchimento assético e reservatório de mistura do INJ2 – Linha 2.
- 9- Conjunto de Instruções técnicas de Limpeza e Utilização dos equipamentos de produção, controlo e monitorização do processo de preparação assética de pós para suspensões injetáveis do setor INJ2 – Linha 2.

Anexo B – Tratamento estatístico dos dados da QP.

Este anexo inclui as tabelas e figuras utilizadas no tratamento estatístico das amostras das massas individuais nas pesagens iniciais do estudo das rodas doseadoras. A tabela B1 foi utilizada no cálculo da estatística D e comparou-se graficamente a distribuição amostral com uma distribuição normal (figura B1).

Tabela B1 - Cálculo da Estatística D para as massas doseadas no estudo roda durante as afinações.

i	X_i	$S(X_i)$	$F(X_i)$	$ S(X_{i-1})-F(X_i) $	$ F(X_i)-S(X_i) $
1	1,195	0,028	0,012	0,012	0,016
2	1,207	0,056	0,034	0,006	0,022
3	1,210	0,083	0,043	0,013	0,041
4	1,212	0,111	0,050	0,034	0,061
5	1,220	0,139	0,087	0,024	0,052
6	1,221	0,167	0,092	0,047	0,074
7	1,223	0,194	0,105	0,062	0,090
8	1,224	0,222	0,111	0,083	0,111
9	1,234	0,250	0,194	0,028	0,056
10	1,237	0,278	0,225	0,025	0,053
11	1,239	0,306	0,247	0,031	0,058
12	1,241	0,333	0,270	0,035	0,063
13	1,242	0,361	0,282	0,051	0,079
14	1,247	0,389	0,346	0,016	0,043
15	1,248	0,417	0,359	0,030	0,058
16	1,249	0,444	0,372	0,044	0,072
17	1,252	0,472	0,413	0,031	0,059
18	1,253	0,500	0,427	0,045	0,073
19	1,259	0,528	0,512	0,012	0,015
20	1,260	0,556	0,527	0,001	0,029
21	1,264	0,583	0,583	0,028	0,000
22	1,266	0,611	0,611	0,027	0,000
23	1,269	0,639	0,651	0,040	0,012
24	1,271	0,667	0,677	0,038	0,011
25	1,273	0,694	0,702	0,036	0,008
26	1,277	0,722	0,750	0,055	0,028
27	1,279	0,750	0,772	0,050	0,022
28	1,281	0,778	0,793	0,043	0,015
29	1,282	0,806	0,803	0,025	0,002
30	1,286	0,833	0,840	0,035	0,007
31	1,287	0,861	0,849	0,016	0,012
32	1,288	0,889	0,857	0,004	0,032
33	1,289	0,917	0,865	0,024	0,052
34	1,296	0,944	0,912	0,005	0,032
35	1,300	0,972	0,933	0,012	0,040
36	1,305	1,000	0,953	0,019	0,047

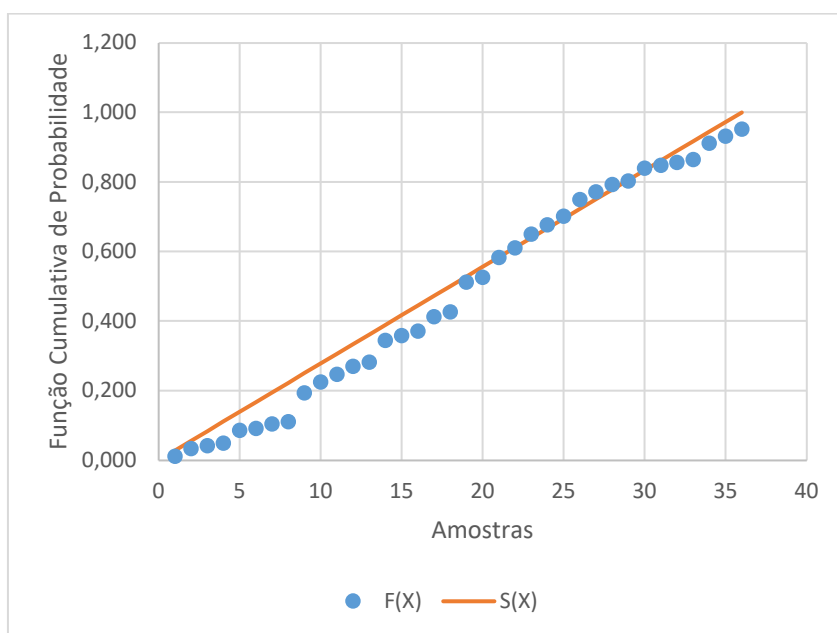


Figura B1 – Gráfico de aproximação à Distribuição Normal para o estudo da roda durante as afinações do equipamento.

Para o desenho de experiências a 2 fatores e tratamento estatístico dos dados foram construídas as tabelas B2 e B3.

Tabela B2 Tabela para construção da ANOVA para as massas doseadas no estudo roda durante as afinações.

Posição\Roda		Fator A (i)						
		1		2		Yij.		Y.j.
Fator B (j)	1 (12-1)	1,271	1,271	1,260	1,260	Y11.	Y21.	10,084
		1,282	1,289	1,241	1,210	5,113	4,971	
	2 (10-11)	1,287	1,281	1,237	1,212	Y12.	Y22.	10,004
		1,195	1,273	1,266	1,253	5,036	4,968	
	3 (8-9)	1,277	1,264	1,248	1,223	Y13.	Y23.	10,074
		1,286	1,281	1,247	1,248	5,108	4,966	
	4 (6-7)	1,287	1,269	1,252	1,249	Y14.	Y24.	10,109
		1,279	1,286	1,239	1,248	5,121	4,988	
	5 (4-5)	1,281	1,286	1,260	1,242	Y15.	Y25.	10,043
		1,288	1,220	1,207	1,259	5,075	4,968	
6 (2-3)	1,305	1,296	1,224	1,221	Y16.	Y26.	10,076	
	1,300	1,286	1,210	1,234	5,187	4,889		
	Yi..	30,640		29,750		Y...		60,390

Tabela B3 - Cálculo da Estatística D para os resíduos das massas doseadas no estudo roda durante as afinações.

i	X_i	$S(X_i)$	$F(X_i)$	$ S(X_{i-1})-F(X_i) $	$ F(X_i)-S(X_i) $
1	-0,064	0,021	0,001	0,001	0,020
2	-0,049	0,042	0,010	0,011	0,032
3	-0,035	0,063	0,047	0,005	0,016
4	-0,033	0,083	0,058	0,004	0,025
5	-0,030	0,104	0,075	0,008	0,029
6	-0,019	0,125	0,187	0,083	0,062
7	-0,013	0,146	0,266	0,141	0,121
8	-0,012	0,167	0,278	0,132	0,112
10	-0,011	0,208	0,295	0,128	0,086
11	-0,008	0,229	0,351	0,142	0,121
13	-0,007	0,271	0,364	0,135	0,093
14	-0,005	0,292	0,405	0,134	0,114
15	-0,002	0,313	0,467	0,175	0,154
18	-0,001	0,375	0,476	0,164	0,101
20	0,000	0,417	0,500	0,125	0,083
21	0,001	0,438	0,519	0,102	0,082
23	0,002	0,479	0,533	0,096	0,054
24	0,003	0,500	0,562	0,083	0,062
26	0,004	0,542	0,571	0,071	0,030
27	0,005	0,563	0,595	0,053	0,032
31	0,006	0,646	0,604	0,042	0,042
32	0,007	0,667	0,627	0,019	0,040
33	0,008	0,688	0,654	0,013	0,034
34	0,009	0,708	0,667	0,020	0,041
36	0,011	0,750	0,697	0,011	0,053
38	0,012	0,792	0,714	0,036	0,078
39	0,014	0,813	0,749	0,043	0,063
43	0,017	0,896	0,793	0,020	0,103
44	0,018	0,917	0,806	0,090	0,111
45	0,019	0,938	0,822	0,094	0,115
46	0,022	0,958	0,854	0,083	0,104
47	0,024	0,979	0,875	0,083	0,104
48	0,028	1,000	0,910	0,069	0,090

Para a análise de resíduos e demonstração da sua independência, normalidade e aleatoriedade foram construídos os gráficos apresentados nas figuras B2, B3, B4 e B5.

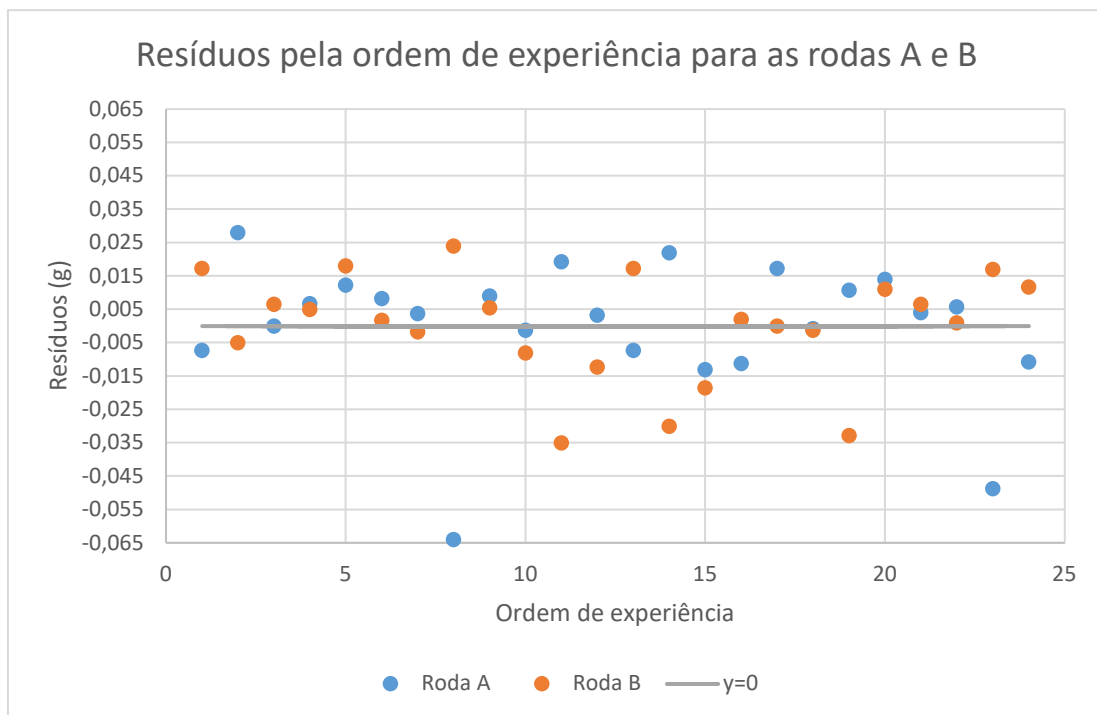


Figura B2 – Independência de resíduos para as diferentes rodas de doseamento durante as afiações.

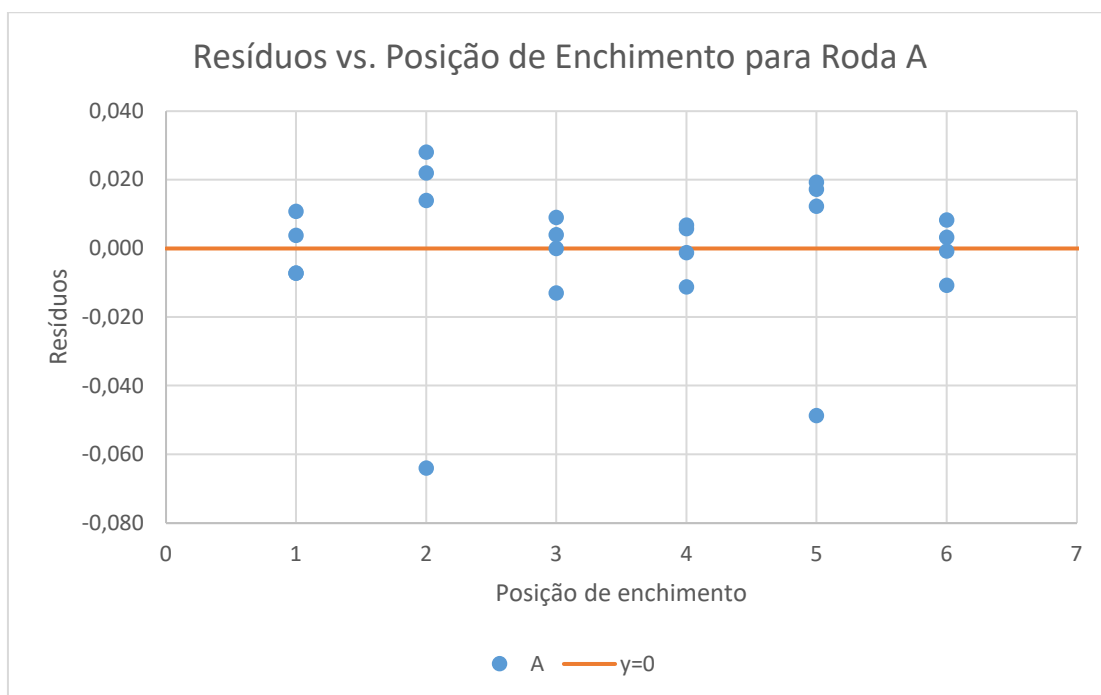


Figura B3 - Independência de resíduos para as diferentes posições de enchimento da roda A durante as afiações.

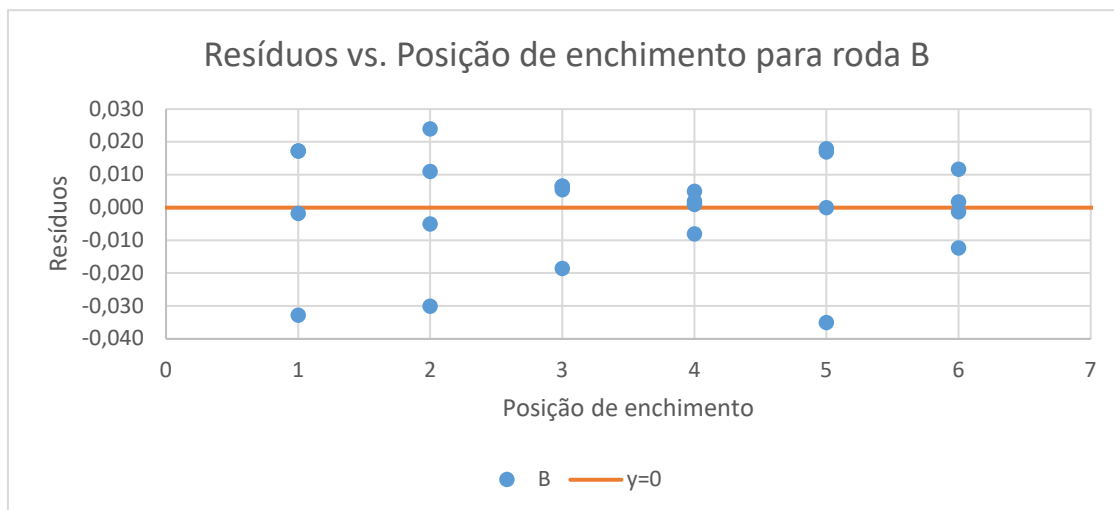


Figura B4 - Independência de resíduos para as diferentes posições de enchimento da roda B durante as afinações.

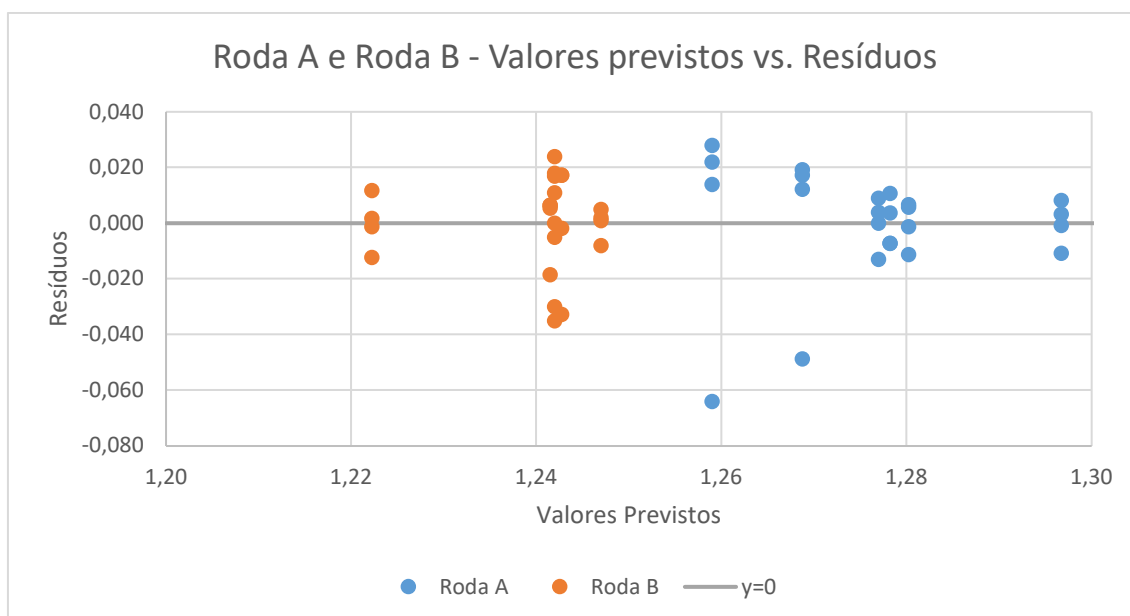


Figura B5 – Homogeneidade da variância de resíduos para as diferentes rodas doseadoras durante as afinações.

Anexo C – Tratamento estatístico dos dados para QP.

Este anexo inclui as tabelas e figuras utilizadas no tratamento estatístico das amostras das massas individuais nas pesagens prévias à qualificação do equipamento. As tabelas C1 e C2 foram utilizadas no cálculo da estatística D e comparou-se graficamente a distribuição amostral com uma distribuição normal (figuras C1-10).

Tabela C1 - Cálculo da Estatística D para as massas doseadas para QP da roda B (parte 1/2).

i t	X_i					$F(X_i)$					$S(X_i)$
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
1	1,014	1,002	1,013	1,008	0,989	0,049	0,011	0,043	0,045	0,045	0,07
2	1,016	1,013	1,016	1,011	0,993	0,085	0,135	0,088	0,096	0,109	0,13
3	1,021	1,017	1,017	1,011	0,993	0,254	0,248	0,109	0,096	0,109	0,20
4	1,021	1,020	1,019	1,016	0,994	0,254	0,359	0,161	0,253	0,133	0,27
5	1,021	1,020	1,023	1,019	0,998	0,254	0,359	0,306	0,389	0,259	0,33
6	1,022	1,020	1,024	1,020	1,004	0,302	0,359	0,350	0,439	0,522	0,40
7	1,024	1,021	1,027	1,020	1,005	0,407	0,399	0,490	0,439	0,568	0,47
8	1,026	1,023	1,027	1,022	1,005	0,519	0,483	0,490	0,541	0,568	0,53
9	1,026	1,023	1,031	1,023	1,005	0,519	0,483	0,677	0,591	0,568	0,60
10	1,027	1,025	1,031	1,023	1,005	0,575	0,568	0,677	0,591	0,568	0,67
11	1,028	1,027	1,034	1,024	1,008	0,630	0,649	0,794	0,640	0,699	0,73
12	1,029	1,032	1,034	1,024	1,010	0,682	0,820	0,794	0,640	0,775	0,80
13	1,035	1,032	1,036	1,028	1,012	0,907	0,820	0,856	0,808	0,839	0,87
14	1,037	1,037	1,037	1,032	1,013	0,946	0,926	0,882	0,917	0,866	0,93
15	1,038	1,039	1,039	1,037	1,019	0,960	0,951	0,923	0,979	0,965	1,00

Tabela C1 - Cálculo da Estatística D para as massas doseadas para QP da roda B (parte 2/2).

i t	$ S(X_{i-1}) - F(X_i) $					$ S(X_i) - F(X_i) $				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	0,049	0,011	0,043	0,045	0,045	0,018	0,055	0,023	0,021	0,022
2	0,019	0,068	0,021	0,029	0,043	0,048	0,001	0,045	0,038	0,024
3	0,121	0,115	0,024	0,038	0,024	0,054	0,048	0,091	0,104	0,091
4	0,054	0,159	0,039	0,053	0,067	0,012	0,092	0,106	0,014	0,134
5	0,012	0,092	0,039	0,122	0,008	0,079	0,026	0,027	0,056	0,074
6	0,032	0,026	0,016	0,106	0,188	0,098	0,041	0,050	0,039	0,122
7	0,007	0,001	0,090	0,039	0,168	0,060	0,067	0,024	0,028	0,101
8	0,052	0,016	0,024	0,074	0,101	0,014	0,050	0,043	0,007	0,035
9	0,014	0,050	0,143	0,058	0,035	0,081	0,117	0,077	0,009	0,032
10	0,025	0,032	0,077	0,009	0,032	0,092	0,099	0,010	0,075	0,099
11	0,037	0,018	0,128	0,027	0,032	0,104	0,084	0,061	0,093	0,034
12	0,052	0,086	0,061	0,093	0,042	0,118	0,020	0,006	0,160	0,025
13	0,107	0,020	0,056	0,008	0,039	0,040	0,047	0,011	0,058	0,028
14	0,079	0,059	0,015	0,050	0,001	0,013	0,008	0,052	0,016	0,068
15	0,026	0,018	0,010	0,045	0,031	0,040	0,049	0,077	0,021	0,035

Tabela C2 - Cálculo da Estatística D para as massas doseadas para QP da roda A (parte 1/2).

i t	X_i					$F(X_i)$					$S(X_i)$
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
1	1,005	1,002	1,000	0,990	1,002	0,0185	0,0114	0,0203	0,0041	0,0092	0,07
2	1,011	1,012	1,007	1,006	1,017	0,1060	0,1757	0,0889	0,1536	0,1528	0,13
3	1,011	1,013	1,008	1,008	1,020	0,1060	0,2126	0,1061	0,2066	0,2242	0,20
4	1,015	1,014	1,013	1,011	1,021	0,2453	0,2536	0,2274	0,3037	0,2517	0,27
5	1,017	1,014	1,018	1,013	1,025	0,3409	0,2536	0,4025	0,3779	0,3768	0,33
6	1,017	1,015	1,020	1,013	1,029	0,3409	0,2985	0,4814	0,3779	0,5165	0,40
7	1,020	1,018	1,021	1,017	1,029	0,5037	0,4501	0,5213	0,5377	0,5165	0,47
8	1,021	1,020	1,021	1,019	1,029	0,5592	0,5570	0,5213	0,6170	0,5165	0,53
9	1,022	1,022	1,023	1,019	1,031	0,6136	0,6599	0,6001	0,6170	0,5867	0,60
10	1,024	1,022	1,025	1,020	1,032	0,7151	0,6599	0,6750	0,6550	0,6210	0,67
11	1,026	1,022	1,026	1,021	1,032	0,8017	0,6599	0,7101	0,6916	0,6210	0,73
12	1,026	1,025	1,027	1,023	1,033	0,8017	0,7926	0,7434	0,7590	0,6543	0,80
13	1,027	1,026	1,028	1,025	1,033	0,8383	0,8289	0,7746	0,8175	0,6543	0,87
14	1,028	1,029	1,035	1,028	1,046	0,8702	0,9120	0,9271	0,8869	0,9396	0,93
15	1,029	1,030	1,035	1,028	1,049	0,8974	0,9316	0,9271	0,8869	0,9655	1,00

Tabela C2 - Cálculo da Estatística D para as massas doseadas para QP da roda A (parte 2/2).

i t	$ S(X_{i-1}) - F(X_i) $					$ S(X_i) - F(X_i) $				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	0,018	0,011	0,020	0,004	0,009	0,048	0,055	0,046	0,063	0,057
2	0,039	0,109	0,022	0,087	0,086	0,027	0,042	0,044	0,020	0,019
3	0,027	0,079	0,027	0,073	0,091	0,094	0,013	0,094	0,007	0,024
4	0,045	0,054	0,027	0,104	0,052	0,021	0,013	0,039	0,037	0,015
5	0,074	0,013	0,136	0,111	0,110	0,008	0,080	0,069	0,045	0,043
6	0,008	0,035	0,148	0,045	0,183	0,059	0,101	0,081	0,022	0,117
7	0,104	0,050	0,121	0,138	0,117	0,037	0,017	0,055	0,071	0,050
8	0,093	0,090	0,055	0,150	0,050	0,026	0,024	0,012	0,084	0,017
9	0,080	0,127	0,067	0,084	0,053	0,014	0,060	0,000	0,017	0,013
10	0,115	0,060	0,075	0,055	0,021	0,048	0,007	0,008	0,012	0,046
11	0,135	0,007	0,043	0,025	0,046	0,068	0,073	0,023	0,042	0,112
12	0,068	0,059	0,010	0,026	0,079	0,002	0,007	0,057	0,041	0,146
13	0,038	0,029	0,025	0,018	0,146	0,028	0,038	0,092	0,049	0,212
14	0,004	0,045	0,060	0,020	0,073	0,063	0,021	0,006	0,046	0,006
15	0,036	0,002	0,006	0,046	0,032	0,103	0,068	0,073	0,113	0,035

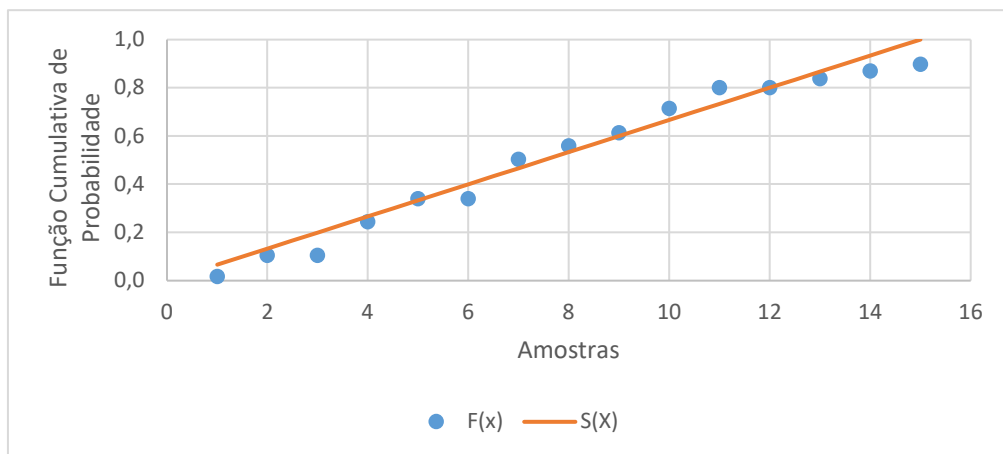


Figura C1 – Gráfico de aproximação à distribuição Normal pelo teste KS para as amostras da roda doseadoras A para o tempo 1 da QP.

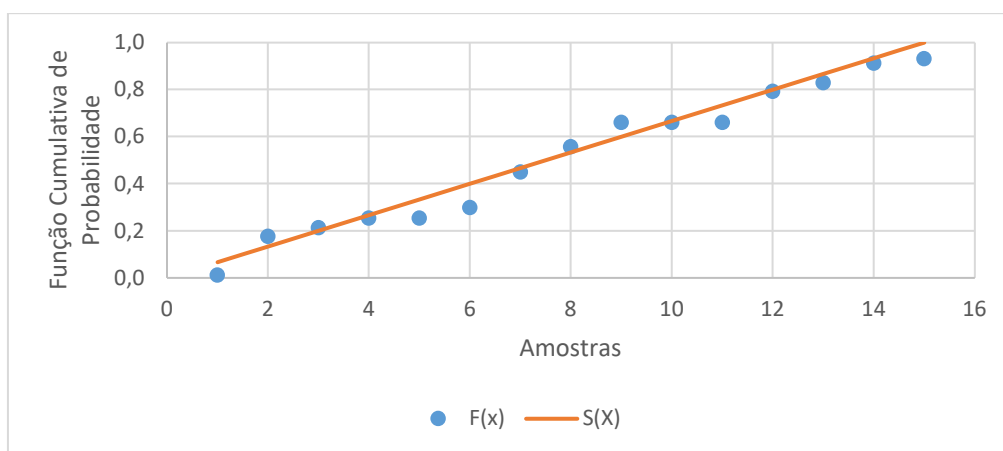


Figura C2 – Gráfico de aproximação à distribuição Normal pelo teste KS para as amostras da roda doseadoras A para o tempo 2 da QP.

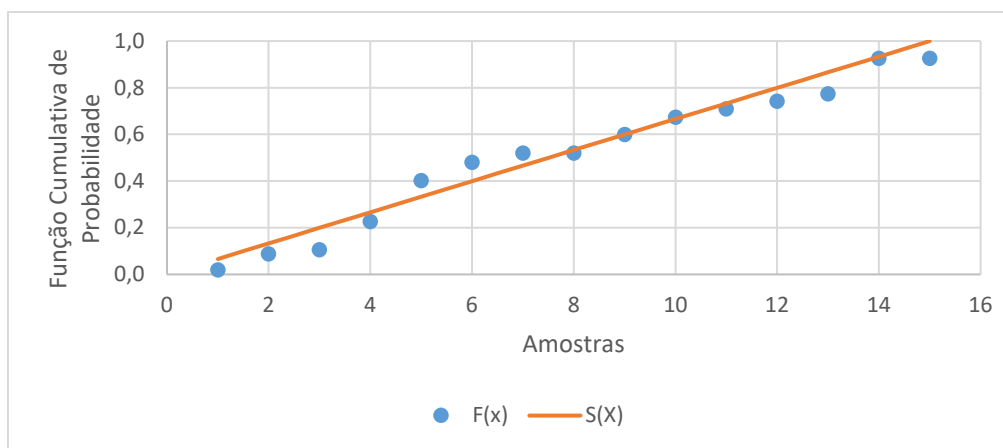


Figura C3 – Gráfico de aproximação à distribuição Normal pelo teste KS para as amostras da roda doseadoras A para o tempo 3 da QP.

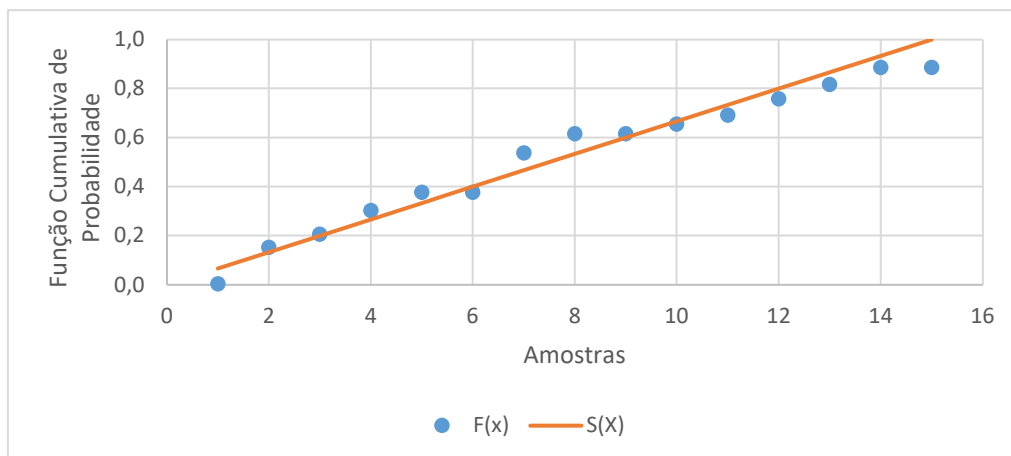


Figura C4 – Gráfico de aproximação à distribuição Normal pelo teste KS para as amostras da roda doseadoras A para o tempo 4 da QP.

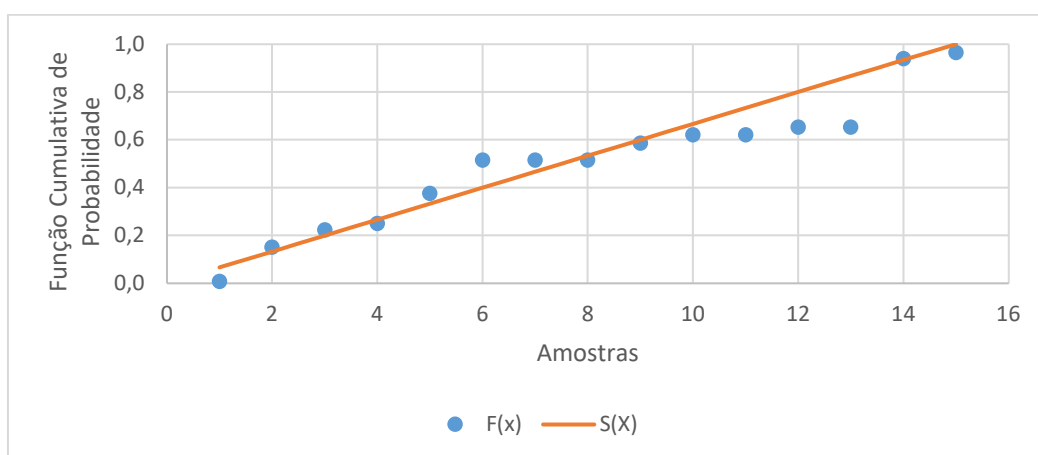


Figura C5 – Gráfico de aproximação à distribuição Normal pelo teste KS para as amostras da roda doseadoras A para o tempo 5 da QP.

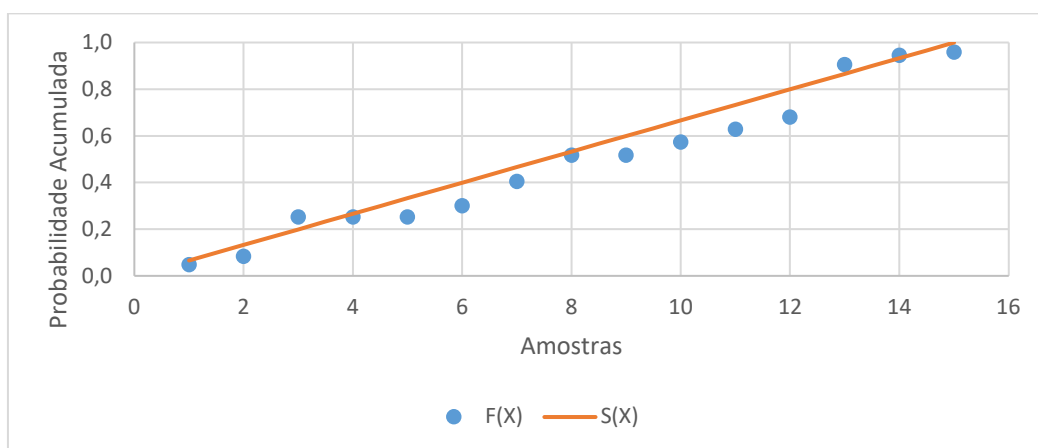


Figura C6 – Gráfico de aproximação à distribuição Normal pelo teste KS para as amostras da roda doseadoras B para o tempo 1 da QP.

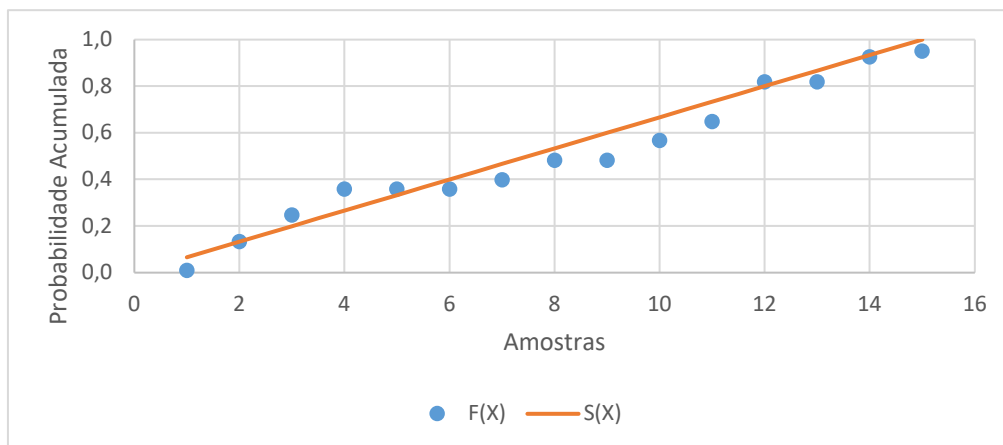


Figura C7 – Gráfico de aproximação à distribuição Normal pelo teste KS para as amostras da roda doseadoras B para o tempo 2 da QP.

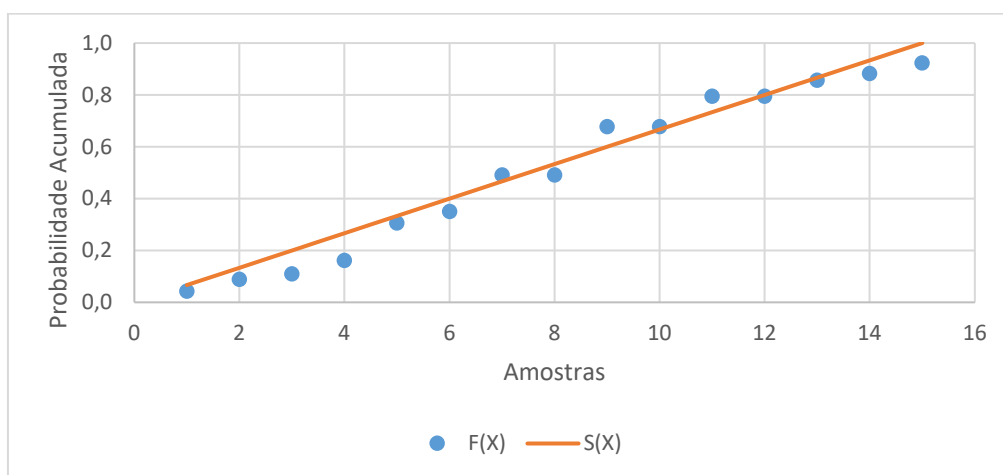


Figura C8 – Gráfico de aproximação à distribuição Normal pelo teste KS para as amostras da roda doseadoras B para o tempo 3 da QP.

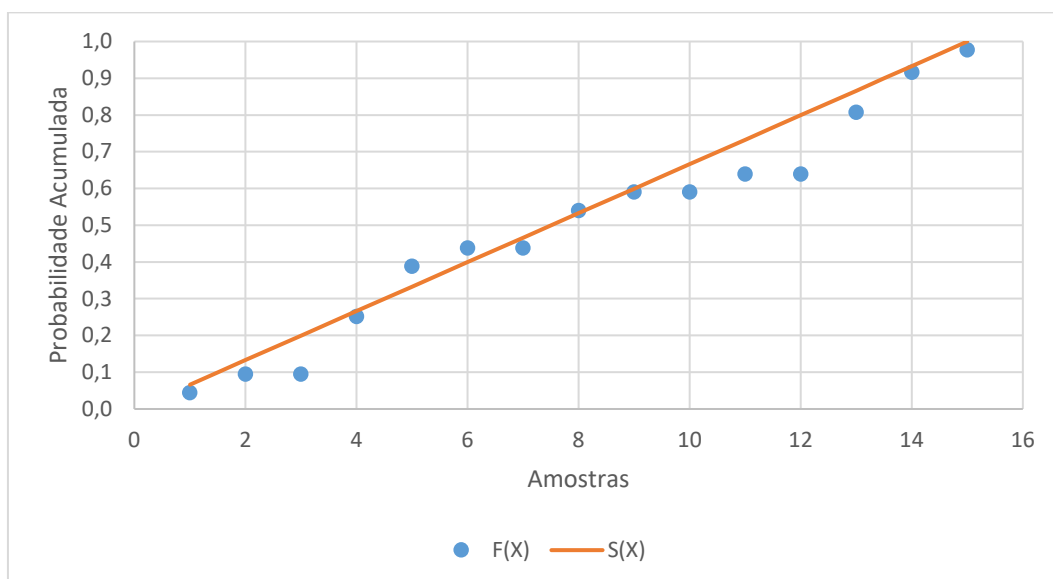


Figura C9 – Gráfico de aproximação à distribuição Normal pelo teste KS para as amostras da roda doseadoras B para o tempo 4 da QP.

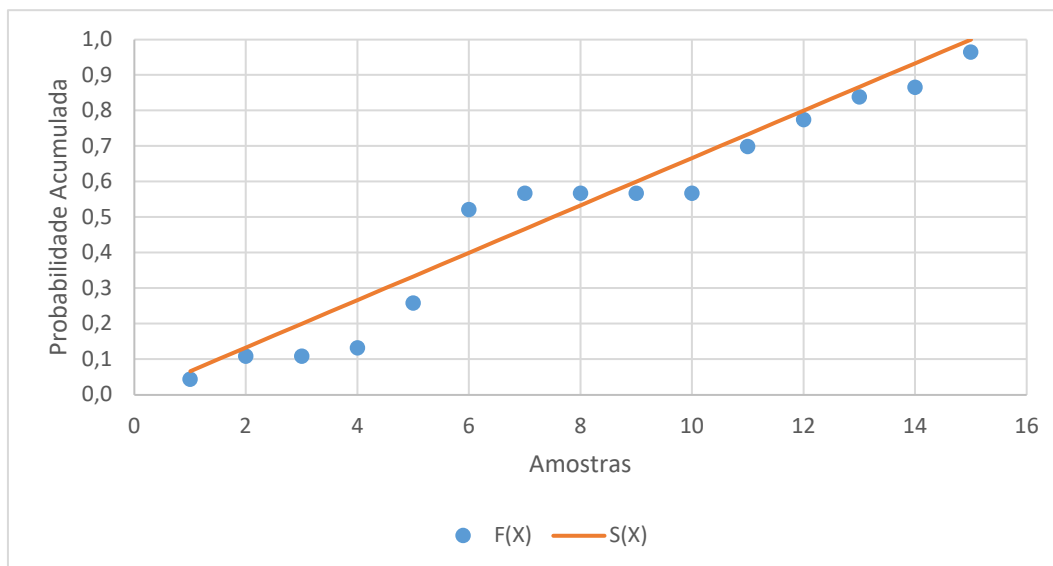


Figura C10 – Gráfico de aproximação à distribuição Normal pelo teste KS para as amostras da roda doseadoras B para o tempo 5 da QP.

A tabela C3 foi construída como tabela de auxílio de construção da ANOVA.

Tabela C3– Tabela para construção da ANOVA para as massas doseadas para a QP.

i	1					2				
1	1,005	1,002	1,000	0,990	1,002	1,014	1,002	1,013	1,008	0,989
2	1,011	1,012	1,007	1,006	1,017	1,016	1,013	1,016	1,011	0,993
3	1,011	1,013	1,008	1,008	1,020	1,021	1,017	1,017	1,011	0,993
4	1,015	1,014	1,013	1,011	1,021	1,021	1,020	1,019	1,016	0,994
5	1,017	1,014	1,018	1,013	1,025	1,021	1,020	1,023	1,019	0,998
6	1,017	1,015	1,020	1,013	1,029	1,022	1,020	1,024	1,020	1,004
7	1,020	1,018	1,021	1,017	1,029	1,024	1,021	1,027	1,020	1,005
8	1,021	1,020	1,021	1,019	1,029	1,026	1,023	1,027	1,022	1,005
9	1,022	1,022	1,023	1,019	1,031	1,026	1,023	1,031	1,023	1,005
10	1,024	1,022	1,025	1,020	1,032	1,027	1,025	1,031	1,023	1,005
11	1,026	1,022	1,026	1,021	1,032	1,028	1,027	1,034	1,024	1,008
12	1,026	1,025	1,027	1,023	1,033	1,029	1,032	1,034	1,024	1,010
13	1,027	1,026	1,028	1,025	1,033	1,035	1,032	1,036	1,028	1,012
14	1,028	1,029	1,035	1,028	1,046	1,037	1,037	1,037	1,032	1,013
15	1,029	1,030	1,035	1,028	1,049	1,038	1,039	1,039	1,037	1,019
Yi.	76,559					76,515				
k	75					75				
a	2									
N	150									
$\bar{Y}_{i.}$	1,021					1,020				
Y..	153,074									
\bar{Y}	1,020									

Para verificação da normalidade das amostras e análise de resíduos construíram-se a tabela C4 e os gráficos apresentados nas figuras C11, C12, C13 e C14.

Tabela C4 - Cálculo da Estatística D para os resíduos das massas doseadas para QP (parte 1/2).

i	X_i	$S(X_i)$	$F(X_i)$	$ S(X_{i-1})-F(X_i) $	$ F(X_i)-S(X_i) $
1	-0,031	0,007	0,002	0,002	0,005
2	-0,031	0,013	0,002	0,004	0,011
4	-0,027	0,027	0,006	0,007	0,020
5	-0,026	0,033	0,008	0,019	0,025
6	-0,022	0,040	0,021	0,013	0,019
7	-0,021	0,047	0,028	0,012	0,019
9	-0,019	0,060	0,042	0,005	0,018
10	-0,018	0,067	0,047	0,013	0,020
11	-0,016	0,073	0,068	0,001	0,005
12	-0,016	0,080	0,073	0,000	0,007
16	-0,015	0,107	0,081	0,001	0,026
17	-0,015	0,113	0,087	0,020	0,026
18	-0,014	0,120	0,102	0,011	0,018
20	-0,013	0,133	0,120	0,000	0,014
22	-0,012	0,147	0,131	0,002	0,016
23	-0,010	0,153	0,174	0,027	0,021
26	-0,010	0,173	0,184	0,031	0,011
27	-0,009	0,180	0,199	0,025	0,019
29	-0,009	0,193	0,210	0,030	0,016
30	-0,008	0,200	0,225	0,032	0,025
34	-0,008	0,227	0,237	0,037	0,010
37	-0,007	0,247	0,254	0,027	0,007
39	-0,007	0,260	0,266	0,020	0,006
40	-0,006	0,267	0,284	0,024	0,018
42	-0,006	0,280	0,297	0,031	0,017
45	-0,004	0,300	0,350	0,070	0,050
49	-0,004	0,327	0,364	0,064	0,037
51	-0,003	0,340	0,384	0,058	0,044
53	-0,003	0,353	0,399	0,059	0,046
55	-0,002	0,367	0,435	0,081	0,068
58	-0,001	0,387	0,456	0,089	0,069
63	-0,001	0,420	0,471	0,084	0,051

Tabela C4 - Cálculo da Estatística D para os resíduos das massas doseadas para QP (parte 2/2).

68	0,000	0,453	0,493	0,073	0,039
73	0,000	0,487	0,508	0,054	0,021
77	0,001	0,513	0,529	0,043	0,016
81	0,001	0,540	0,544	0,031	0,004
83	0,002	0,553	0,566	0,026	0,012
85	0,002	0,567	0,581	0,027	0,014
90	0,003	0,600	0,602	0,035	0,002
91	0,003	0,607	0,616	0,016	0,010
95	0,004	0,633	0,637	0,030	0,003
99	0,004	0,660	0,651	0,017	0,009
100	0,005	0,667	0,671	0,011	0,004
104	0,005	0,693	0,684	0,018	0,009
106	0,006	0,707	0,703	0,010	0,004
108	0,006	0,720	0,716	0,009	0,004
112	0,007	0,747	0,734	0,014	0,013
116	0,007	0,773	0,746	0,000	0,027
118	0,008	0,787	0,763	0,010	0,023
123	0,008	0,820	0,775	0,012	0,045
124	0,009	0,827	0,791	0,029	0,036
125	0,009	0,833	0,802	0,025	0,032
126	0,010	0,840	0,826	0,007	0,014
128	0,011	0,853	0,840	0,000	0,014
130	0,011	0,867	0,849	0,005	0,018
133	0,012	0,887	0,861	0,006	0,026
135	0,012	0,900	0,869	0,017	0,031
137	0,014	0,913	0,898	0,002	0,016
139	0,014	0,927	0,904	0,009	0,022
140	0,015	0,933	0,913	0,013	0,020
141	0,016	0,940	0,927	0,006	0,013
145	0,017	0,967	0,939	0,001	0,028
146	0,018	0,973	0,949	0,017	0,024
148	0,019	0,987	0,958	0,015	0,029
149	0,025	0,993	0,990	0,003	0,004
150	0,028	1,000	0,995	0,002	0,005

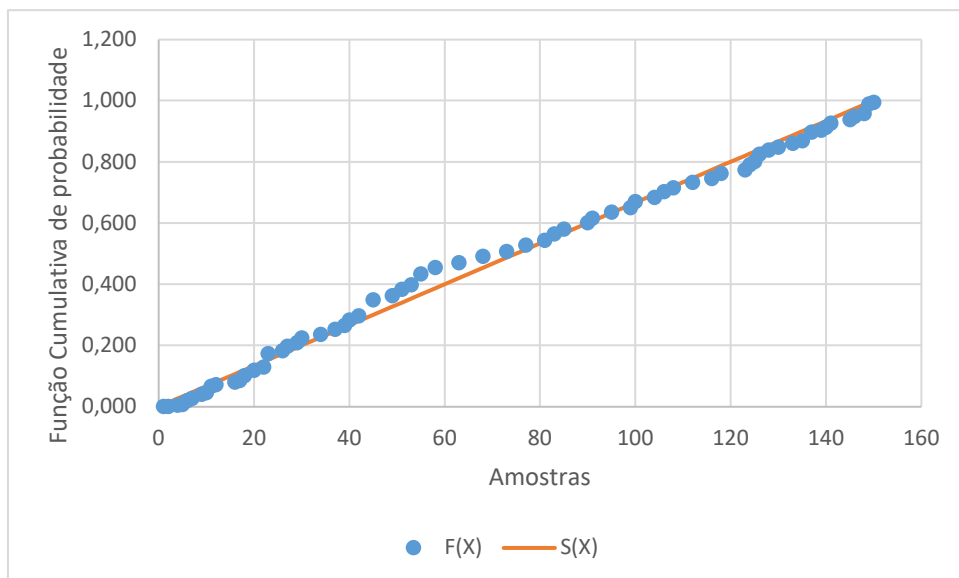


Figura C11 – Gráfico de aproximação à Distribuição Normal pelo teste de KS para as amostras das pesagens para QP.

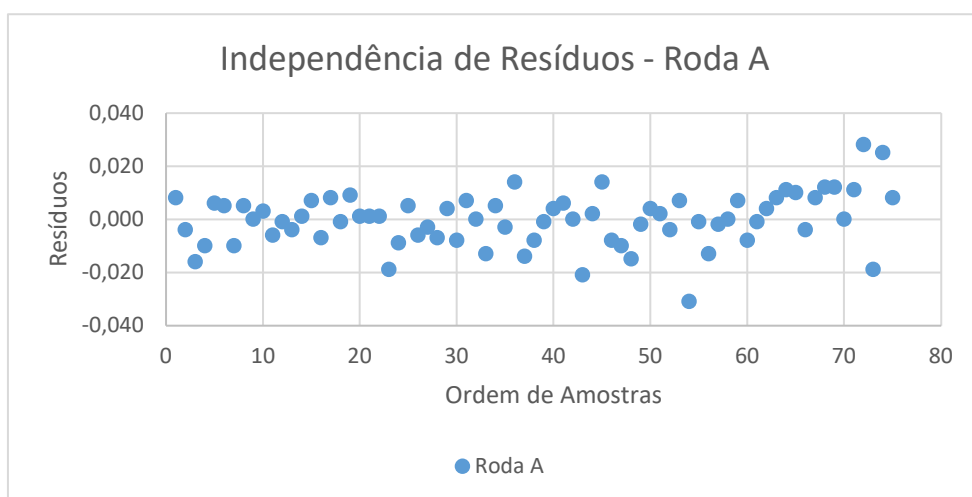


Figura C12 – Independência de resíduos para a roda A nos testes para QP.

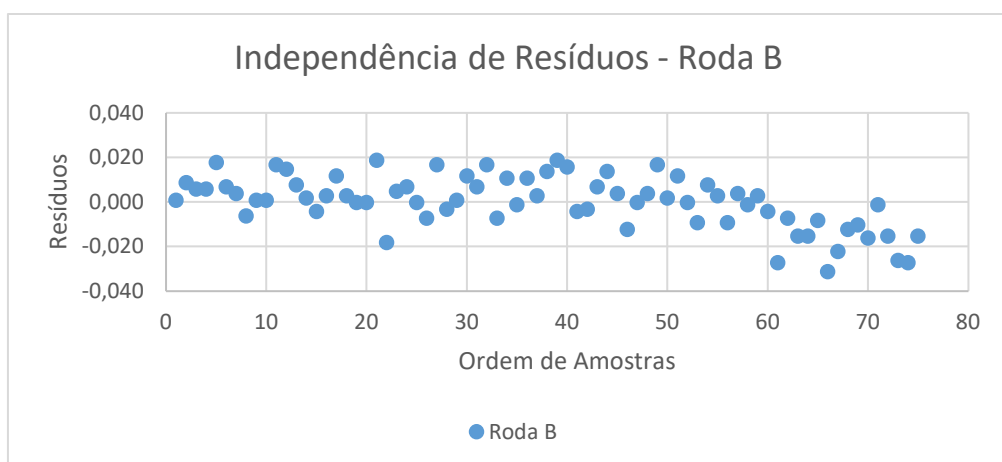


Figura C13 – Independência de resíduos para a roda B nos testes para QP.

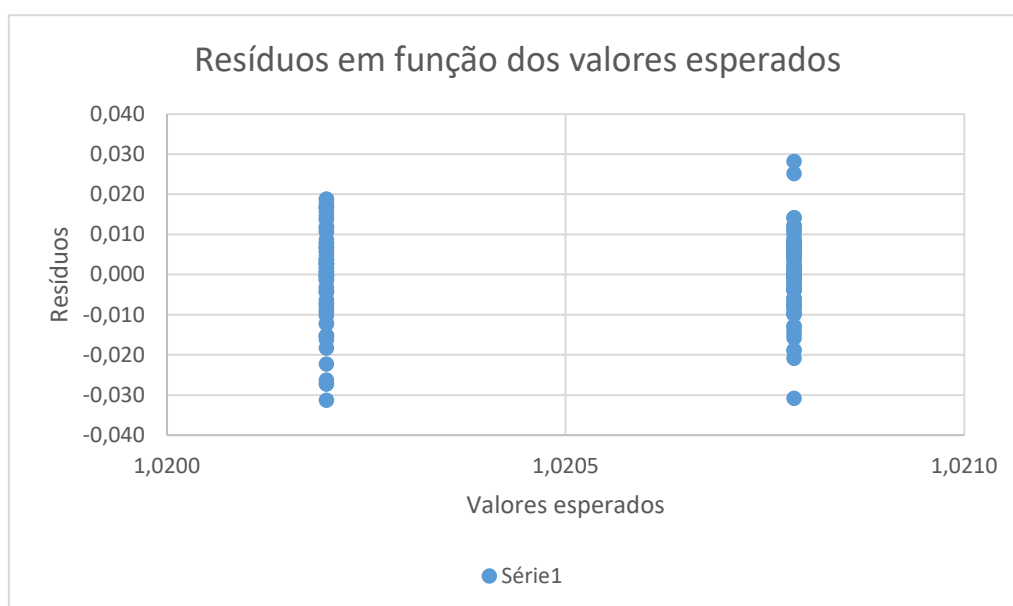


Figura C14 – Resíduos em função dos valores previstos para os testes para QP.

Anexo D – Testes VP1

Para o tratamento estatístico dos dados do teste VP1 foram construídas as tabelas D1 e D3 para o cálculo das estatísticas D e o gráfico da figura D1 na verificação de normalidade de amostras. Para construção da ANOVA foi construída a tabela D2. Na análise de resíduos realizada foram também construídos os gráficos das figuras D2, D3 e D4 para verificação da normalidade, independência e aleatoriedade dos resíduos.

Tabela D1 – Cálculo da Estatística D para a avaliação de homogeneidade de mistura do VPF.

i	X_i	$S(X_i)$	$F(X_i)$	$ S(X_{i-1}) - F(X_i) $	$ F(X_i) - S(X_i) $
1	96,8	0,08	0,09	0,09	0,01
2	96,9	0,17	0,11	0,025	0,06
3	97	0,25	0,13	0,037	0,12
4	97,4	0,33	0,24	0,009	0,09
5	97,8	0,42	0,39	0,056	0,03
6	97,9	0,50	0,43	0,013	0,07
7	98,3	0,58	0,60	0,097	0,01
8	98,4	0,67	0,64	0,054	0,03
9	98,6	0,75	0,71	0,047	0,04
10	98,9	0,83	0,81	0,061	0,02
11	98,9	0,92	0,81	0,023	0,11
12	99,9	1,00	0,97	0,057	0,03

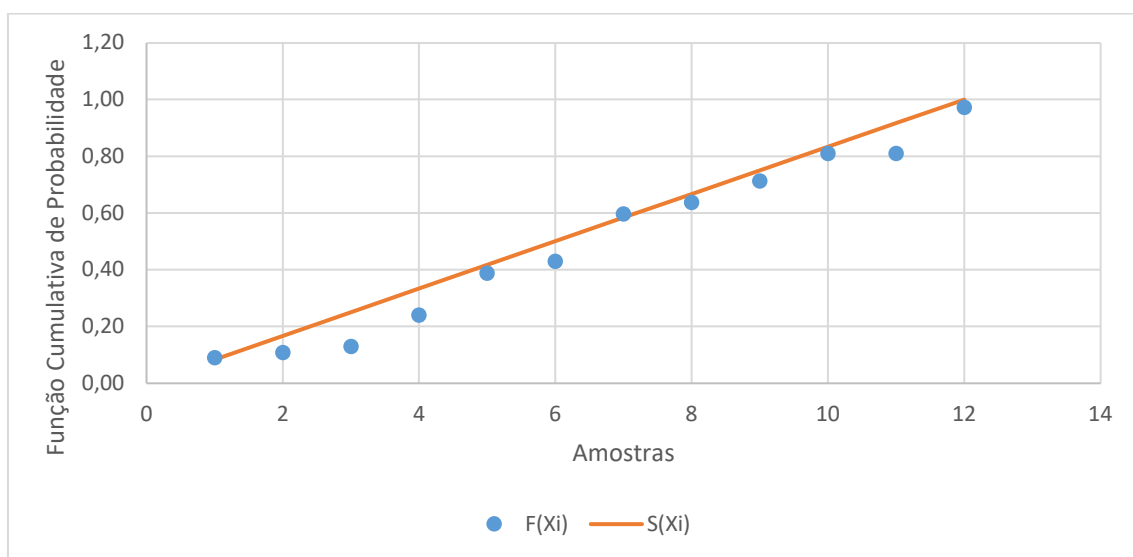


Figura D1 – Gráfico de aproximação à distribuição Normal pelo teste de KS para as amostras da avaliação de homogeneidade de mistura do VPF.

Tabela D2 – Tabela para construção de ANOVA para os dados da avaliação de homogeneidade de mistura.

	Fator A (i)			
i	1	2	3	4
Amostras	97,9	97,4	99,9	97
	98,9	98,4	96,9	98,9
	97,8	98,3	98,6	96,8
Yi.	294,6	294,1	295,4	292,7
Y..	1176,8			

Tabela D3 – Cálculo da Estatística D para a avaliação de resíduos da homogeneidade de mistura do VPF.

i	X_i	$S(X_i)$	$F(X_i)$	$ S(X_{i-1}) - F(X_i) $	$ F(X_i) - S(X_i) $
1	-1,567	0,083	0,065	0,065	0,018
2	-0,767	0,167	0,229	0,146	0,063
3	-0,633	0,250	0,270	0,104	0,020
4	-0,567	0,333	0,292	0,042	0,041
5	-0,400	0,417	0,349	0,016	0,067
6	-0,300	0,500	0,386	0,031	0,114
7	0,133	0,583	0,551	0,051	0,032
8	0,267	0,667	0,602	0,018	0,065
9	0,367	0,750	0,639	0,028	0,111
10	0,700	0,833	0,751	0,001	0,083
11	1,333	0,917	0,901	0,068	0,015
12	1,433	1,000	0,917	0,000	0,083

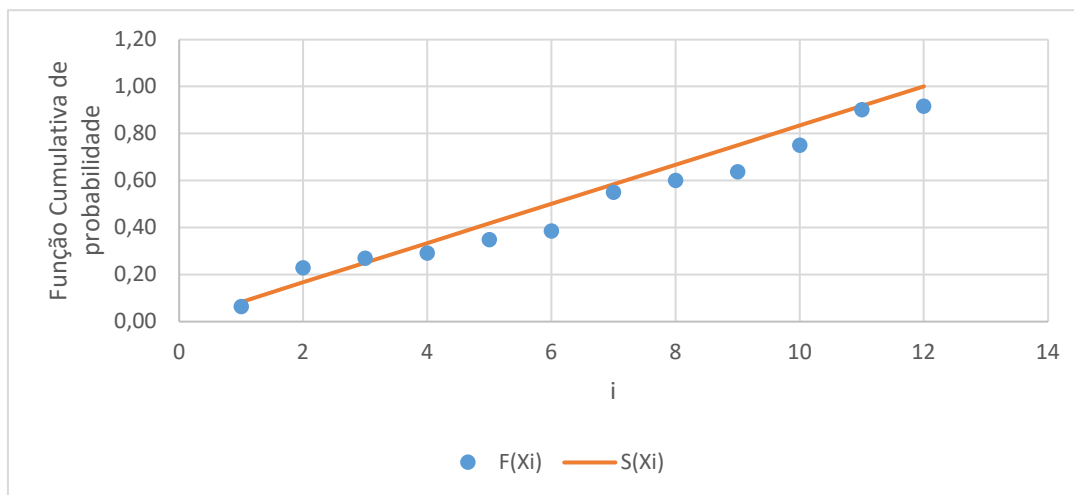


Figura D2 – Gráfico de aproximação à distribuição Normal pelo teste de KS para os resíduos das amostras da avaliação de homogeneidade de mistura do VPF.

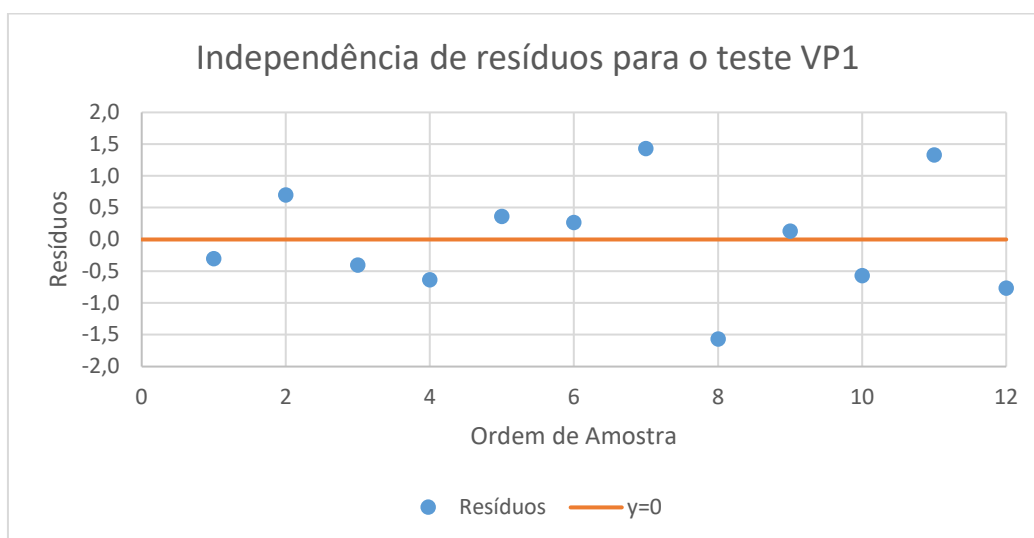


Figura D3 – Independência de resíduos para as amostras da avaliação de homogeneidade de mistura do VPF.

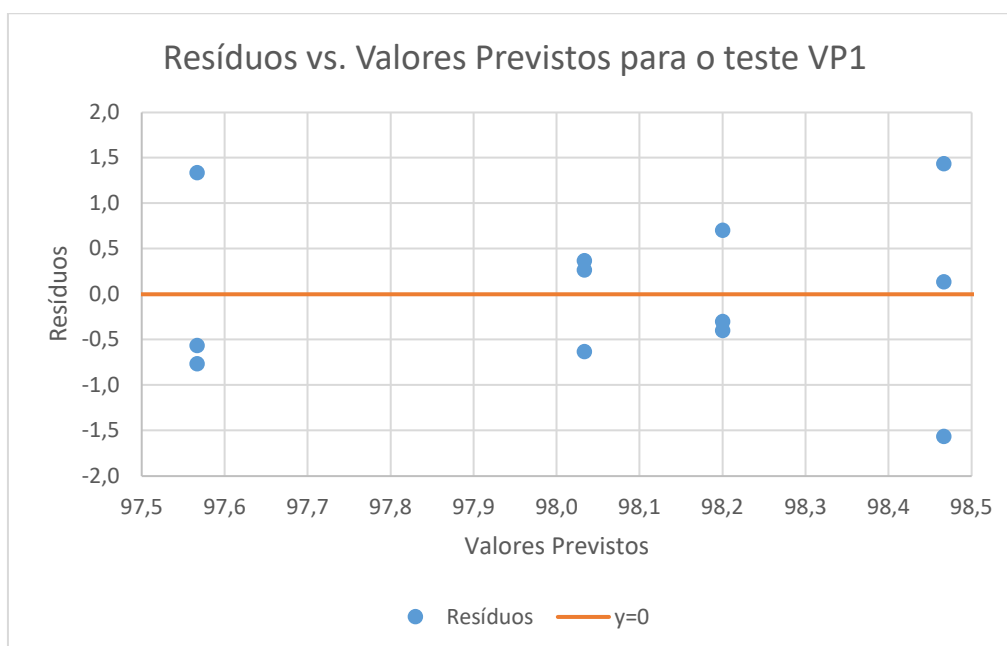


Figura D4 - Resíduos em função dos valores previstos para o teste VP1.

Anexo E – Testes VP2

Para o tratamento estatístico dos dados do teste de uniformidade de massa do VP2 foram construídas as tabelas E1 e E3 para o cálculo das estatísticas D e o gráfico da figura E1 na verificação de normalidade de amostras. Para construção da ANOVA foi construída a tabela E2. Na análise de resíduos realizada foram também construídos os gráficos das figuras E2, E3 e E4 para verificação da normalidade, independência e aleatoriedade dos resíduos.

Tabela E1 - Cálculo da Estatística D para o controle da uniformidade de massas do VP2.

i	X_i	$S(X_i)$	$F(X_i)$	$ S(X_{i-1})-F(X_i) $	$ F(X_i)-S(X_i) $
1	1,0083	0,11	0,0004	0,0004	0,1107
2	1,0193	0,22	0,3781	0,2670	0,1559
3	1,0196	0,33	0,4100	0,1878	0,0767
4	1,0206	0,44	0,5196	0,1863	0,0752
5	1,0208	0,56	0,5416	0,0972	0,0139
6	1,0225	0,67	0,7173	0,1618	0,0507
7	1,0226	0,78	0,7266	0,0599	0,0512
8	1,0243	0,89	0,8584	0,0806	0,0305
9	1,0258	1,00	0,9316	0,0427	0,0684

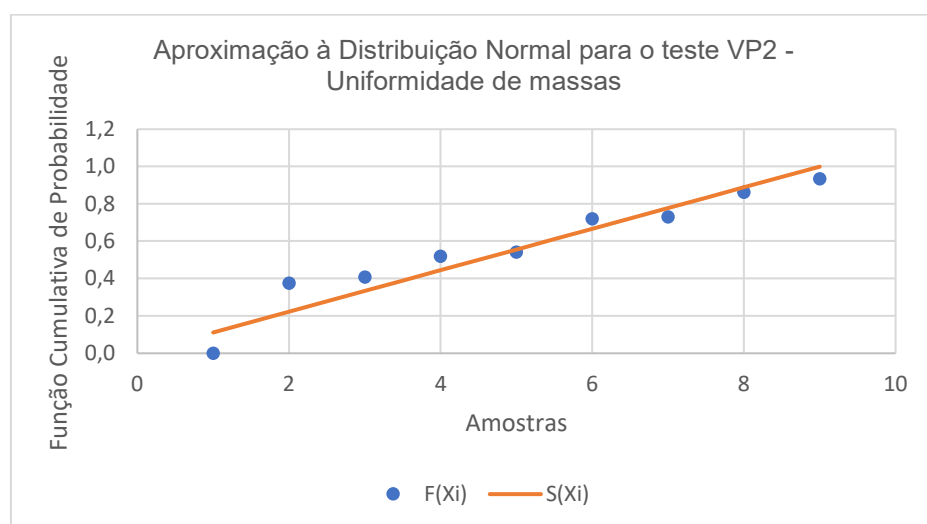


Figura E1 – Gráfico de aproximação de Distribuição Normal para o teste de uniformidade de massa do VP2.

Tabela E2 – Tabela para construção da ANOVA do controle de médias do VP2.

	Fator A (i)		
i	1	2	3
Amostras	1,0225	1,0243	1,0208
	1,0193	1,0226	1,0196
	1,0083	1,0258	1,0206
Yi.	3,0501	3,0727	3,0610
Yi..	9,1838		

Tabela E3 – Cálculo da Estatística D para os resíduos do controle de médias do VP2.

i	X_i	$S(X_i)$	$F(X_i)$	$ S(X_{i-1})-F(X_i) $	$ F(X_i)-S(X_i) $
1	-0,0084	0,0285	0,111	0,0285	0,0826
2	-0,0016	0,3557	0,222	0,2446	0,1335
3	-0,0007	0,4340	0,333	0,2118	0,1007
4	0,0001	0,5060	0,444	0,1727	0,0616
5	0,0003	0,5241	0,556	0,0796	0,0315
6	0,0005	0,5421	0,667	0,0135	0,1246
7	0,0016	0,6387	0,778	0,0280	0,1391
8	0,0026	0,7221	0,889	0,0557	0,1668
9	0,0058	0,9056	1,000	0,0167	0,0944

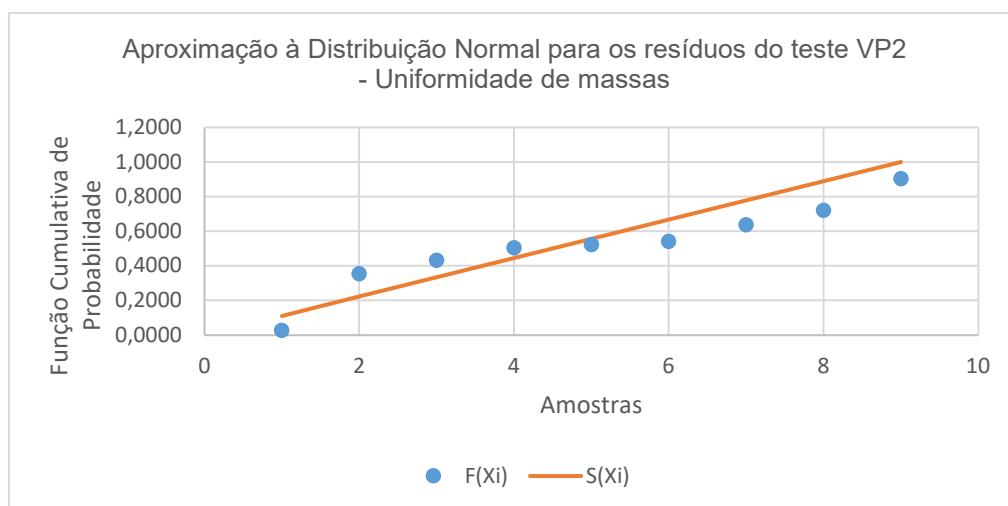


Figura E2 – Gráfico de aproximação de Distribuição Normal para os resíduos do teste de uniformidade de massa do VP2.

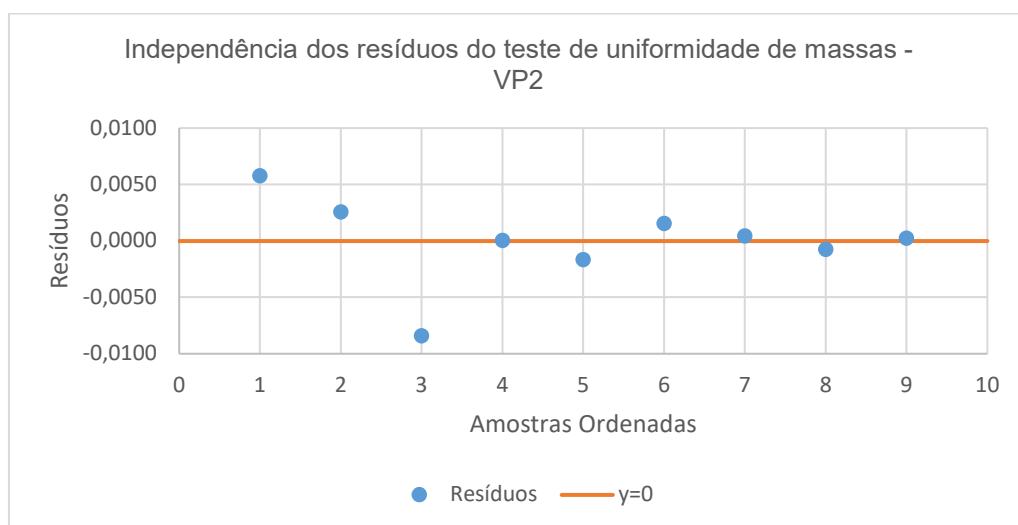


Figura E3 – Independência de resíduos para as amostras do teste de uniformidade de massas do VP2.

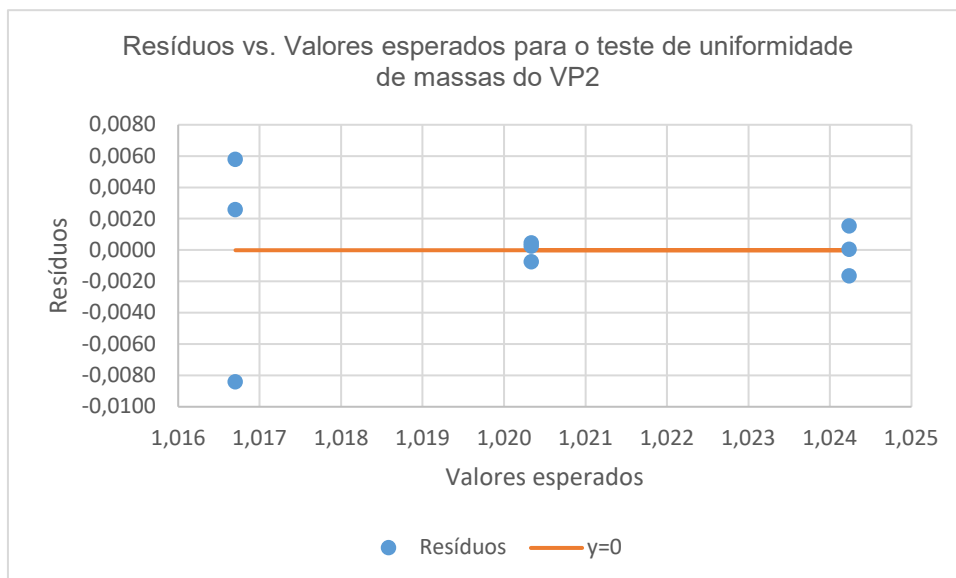


Figura E4 –Resíduos em função dos valores esperados para o teste de uniformidade de massa do VP2.

Anexo F – Testes de uniformidade de dosagem do VP2

Para o tratamento estatístico dos dados do teste de uniformidade de dosagem do VP2 foram construídas as tabelas F1 e F3 para o cálculo das estatísticas D e o gráfico da figura F1 na verificação de normalidade de amostras.

Tabela F1 – Cálculo da estatística D para as amostras de uniformidade de doseamento da SA do VP2.

i	X_i	$S(X_i)$	$F(X_i)$	$ S(X_{i-1})-F(X_i) $	$ F(X_i)-S(X_i) $
1	95,3	0,03	0,056	0,056	0,023
2	95,8	0,07	0,100	0,067	0,033
3	95,9	0,10	0,111	0,044	0,011
4	96,2	0,13	0,150	0,050	0,016
5	96,3	0,17	0,164	0,031	0,002
6	96,5	0,20	0,196	0,030	0,004
7	96,6	0,23	0,214	0,014	0,020
9	96,7	0,30	0,232	0,001	0,068
10	97	0,33	0,291	0,009	0,042
11	97,3	0,37	0,357	0,024	0,010
12	97,4	0,40	0,380	0,013	0,020
13	97,5	0,43	0,404	0,004	0,030
14	97,6	0,47	0,427	0,006	0,039
15	97,7	0,50	0,451	0,015	0,049
17	98	0,57	0,524	0,024	0,042
20	98,4	0,67	0,620	0,053	0,047
22	98,5	0,73	0,643	0,024	0,090
24	98,6	0,80	0,665	0,068	0,135
25	99	0,83	0,749	0,051	0,084
26	99,1	0,87	0,768	0,065	0,099
27	99,4	0,90	0,820	0,047	0,080
28	99,6	0,93	0,850	0,050	0,083
28	100,4	0,93	0,936	0,003	0,003
30	103,6	1,00	1,000	0,066	0,000

Para construção da ANOVA foi construída a tabela F2. Na análise de resíduos realizada foram também construídos os gráficos das figuras F2, F3 e F4 para verificação da normalidade, independência e aleatoriedade dos resíduos.

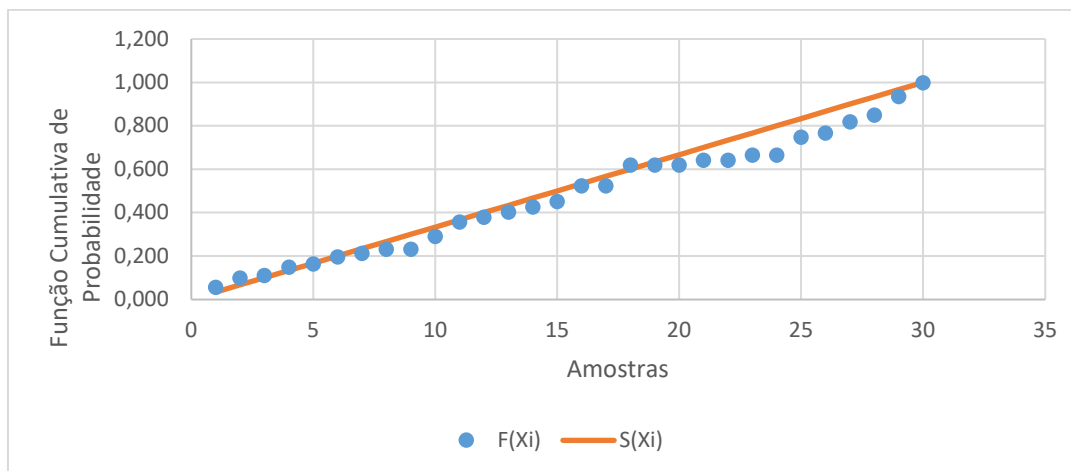


Figura F1 – Aproximação à Distribuição Normal para as amostras de uniformidade de doseamento de SA do VP2.

Tabela F2 – Tabela para construção da ANOVA das amostras de uniformidade de doseamento de SA do VP2.

i	Fator A (i)		
	1	2	3
Amostras	98,6	97,7	98,5
	98	96,7	96,6
	98	103,6	96,7
	98,4	99	95,9
	97,3	99,1	96,2
	97	98,6	100,4
	98,5	96,3	95,8
	99,6	95,3	99,4
	97,5	98,4	97,4
	98,4	97,6	96,5
Yi.	981,3	982,3	973,4
Y..	2937		

Tabela F3 – Cálculo da estatística D para os resíduos das amostras de uniformidade de doseamento da SA do VP2 (parte 1/2).

i	X_i	$S(X_i)$	$F(X_i)$	$ S(X_{i-1}) - F(X_i) $	$ F(X_i) - S(X_i) $
1	-2,93	0,0375	0,0333	0,0375	0,0042
2	-1,93	0,1204	0,0667	0,0871	0,0538
3	-1,54	0,1747	0,1000	0,1080	0,0747
4	-1,53	0,1762	0,1333	0,0762	0,0429
5	-1,44	0,1908	0,1667	0,0574	0,0241
6	-1,14	0,2442	0,2000	0,0775	0,0442
7	-1,13	0,2461	0,2333	0,0461	0,0128
8	-0,84	0,3049	0,2667	0,0715	0,0382
9	-0,83	0,3070	0,3000	0,0403	0,0070
10	-0,74	0,3265	0,3333	0,0265	0,0069
11	-0,64	0,3487	0,3667	0,0153	0,0180
13	-0,63	0,3509	0,4333	0,0158	0,0824

Tabela F3 – Cálculo da estatística D para os resíduos das amostras de uniformidade de doseamento da SA do VP2 (parte 2/2).

14	-0,53	0,3737	0,4667	0,0596	0,0930
16	-0,13	0,4685	0,5333	0,0018	0,0648
17	0,06	0,5145	0,5667	0,0188	0,0521
18	0,17	0,5411	0,6000	0,0255	0,0589
20	0,27	0,5652	0,6667	0,0348	0,1015
22	0,37	0,5890	0,7333	0,0777	0,1444
23	0,47	0,6124	0,7667	0,1209	0,1542
24	0,77	0,6801	0,8000	0,0866	0,1199
25	0,87	0,7015	0,8333	0,0985	0,1318
26	1,16	0,7596	0,8667	0,0738	0,1071
27	1,47	0,8142	0,9000	0,0525	0,0858
28	2,06	0,8947	0,9333	0,0053	0,0386
29	3,06	0,9685	0,9667	0,0352	0,0019
30	5,37	0,9994	1,0000	0,0328	0,0006

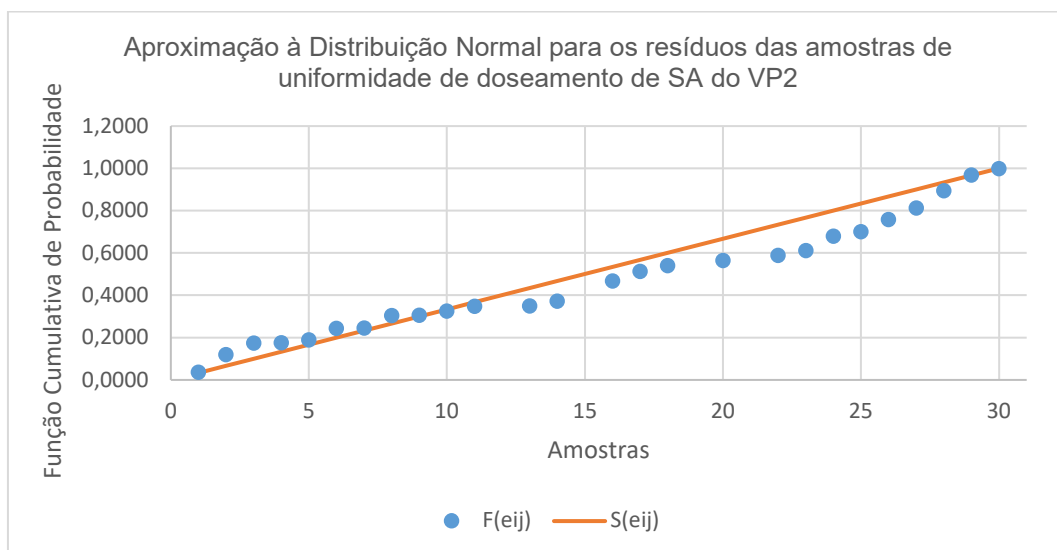


Figura F2 – Aproximação à Distribuição Normal para os resíduos das amostras de uniformidade de doseamento de SA do VP2.

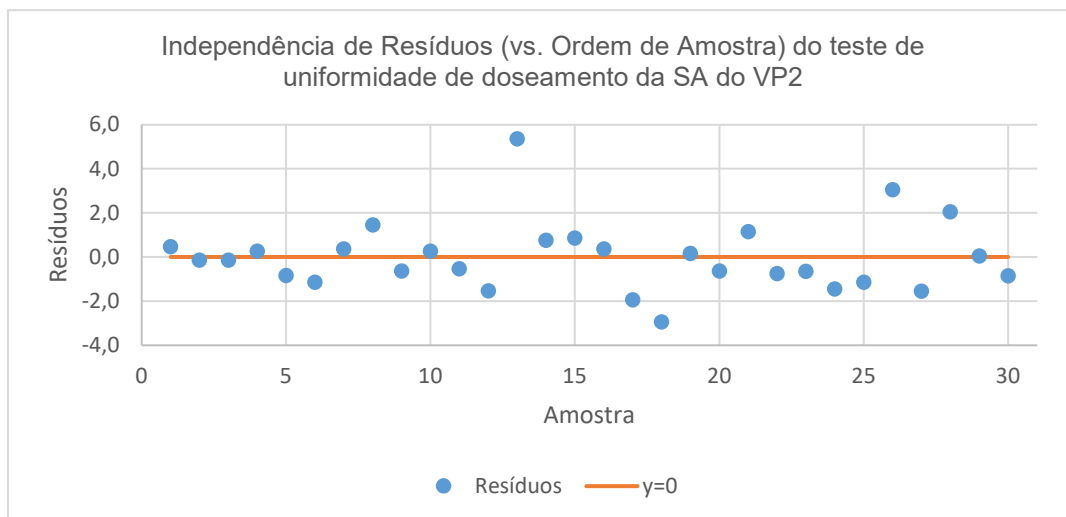


Figura F3 – Independência de resíduos das amostras de uniformidade de doseamento de SA do VP2.

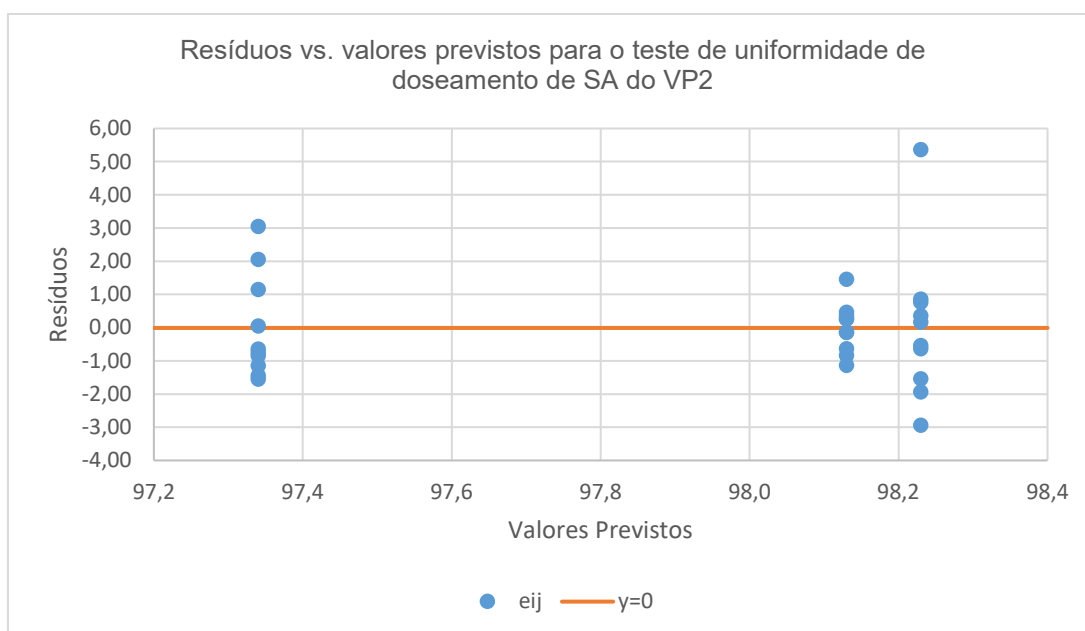


Figura F4 – Resíduos das amostras em função dos valores previstos para o teste de uniformidade de doseamento de SA do VP2.

Anexo G – Peças e pontos de amostragem para a Validação de Limpeza dos principais equipamentos de produção

Os equipamentos selecionados para validação de limpeza, representativos do grupo de equipamentos em que se inserem, foram as peças da máquina de enchimento Macofar (figura G1) e o reservatório de mistura (figura G2).

As peças selecionadas para o cálculo das SCEP na determinação dos LRS são as apresentadas nas figuras G3-G13 para a máquina de enchimento e o reservatório de mistura incluindo o funil (figura G2).

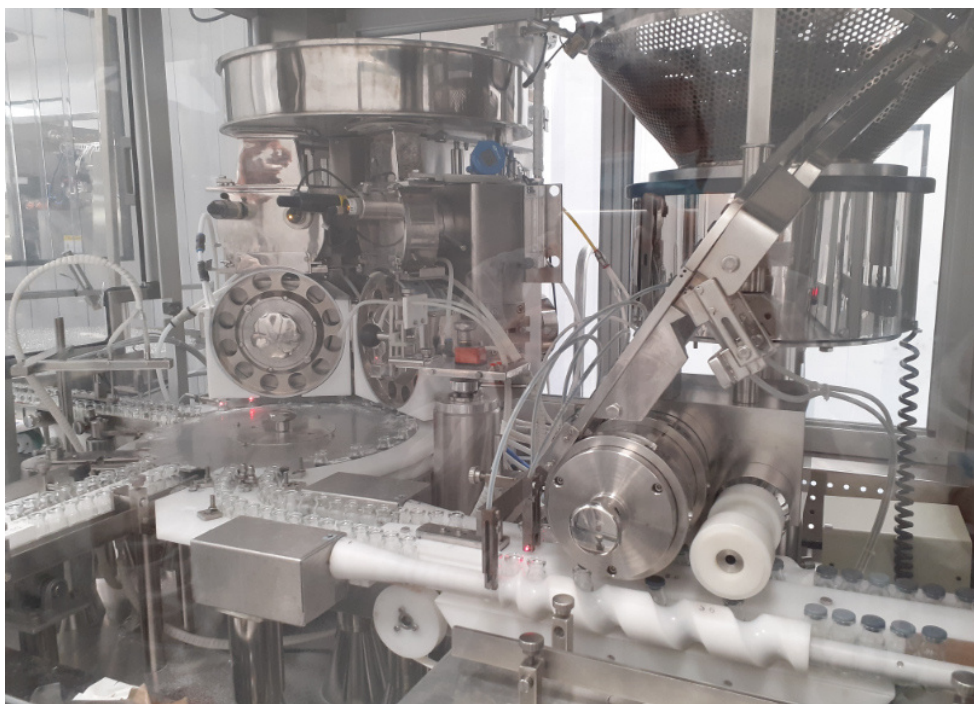


Figura G1 – Máquina de enchimento assético de pós Macofar.



Figura G2 – Reservatório de mistura com funil e válvula.

No teste de avaliação de resíduos de SA, em que a amostragem foi feita com zaragatoas, foram amostrados o reservatório de mistura e as peças da máquina de enchimento. Para os pontos críticos de amostragem para a validação de limpeza foram delineadas áreas dos equipamentos previamente selecionados que representam superfícies irregulares como rebordos ou dobras, que dificultam a limpeza e aumentam a probabilidade de retenção de SA ou agentes de limpeza e para uma área de 100 cm² como exemplificados nas figuras G14, G15, G16 e G17.



Figura G3 – Roda doseadora da máquina de enchimento.



Figura G4 e Figura G5: Pistões dos orifícios das rodas doseadoras.



Figura G6 – Depósito paralelepípedo do pó.



Figura G7 – Depósito superior cilíndrico do pó com hélice rotativa.



Figura G8 – Roda-pó (depósito cilíndrico com hélice rotativa que é montado sob a roda doseadora).

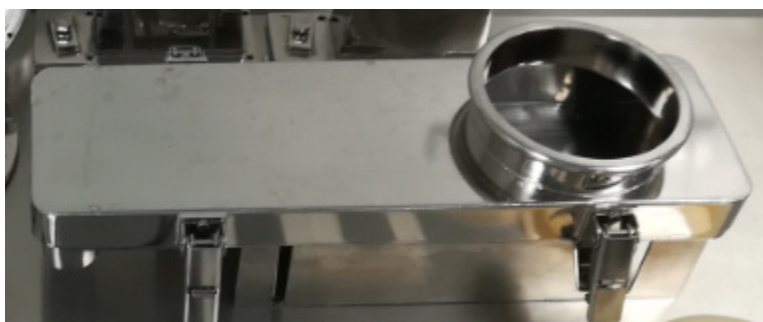


Figura G9 – Depósito do pó exterior onde é feita a ligação assética máquina de enchimento-reservatório de mistura.



Figura G10 – Funil adaptador entre o reservatório de mistura e o 1º depósito da máquina de enchimento (Figura G9).



Figura G11 – Cesto das rolhas estéreis



Figura G12 – Depósito das rolhas estéreis



Figura G13 – Calhas das rolhas estéreis



Figura G14 – Rebordo interno dos orifícios das rodas doseadoras.



Figura G15 – Superfície lateral interna do cilindro de mistura junto à base, incluindo a junção.

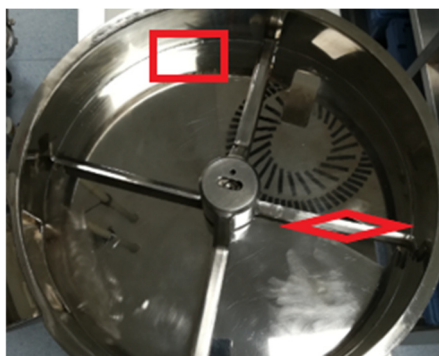


Figura G16 – Superfície lateral interna junto à base do depósito superior do pó, superfície da hélice rotativa.

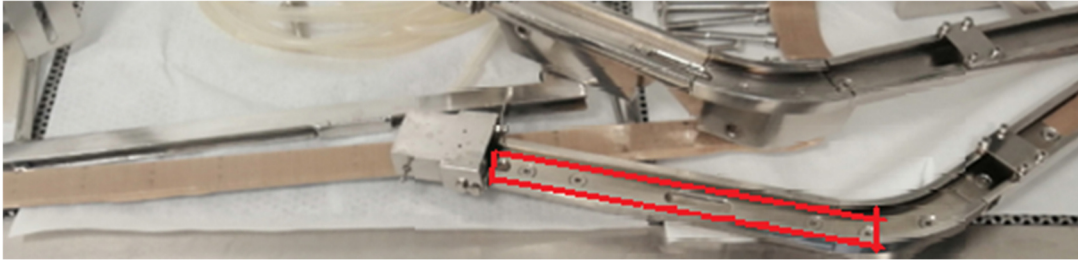


Figura G17 – Superfície interna da calha do sistema de rolhagem juntos aos rebordos.